

На правах рукописи

Арехина Екатерина Леонидовна

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК И ЕГО  
ПРОФИЛАКТИКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Барнаул – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Давыдов Владимир Валентинович** доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Гарганеева Алла Анатольевна** - доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», отделение патологии миокарда, заведующая

**Ложкина Наталья Геннадьевна** - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», группа «Клиническая и экспериментальная кардиология», руководитель

**Ведущая организация:** - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", г. Кемерово

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.001.01 на базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 7)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126; <https://www.asmu.ru>)

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Антропова Оксана Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Данные российских и зарубежных эпидемиологических исследований показали, что распространение хронической сердечной недостаточности в общей популяции составляет не менее 7% [R. Santesmases–Masana et al. 2019]. Наиболее частой причиной госпитализации пациентов с этим заболеванием служит острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН), которая проявляется симптомами объемной перегрузки [В.Ю. Мареев и соавт. 2018]. В этом случае ведущую роль в комплексе терапии играют петлевые диуретики [Г.П. Арутюнов и соавт. 2018]. Сочетание ХСН и хронической болезни почек (ХБП) повышает количество госпитализаций по поводу ОДСН, ухудшает ее течение и увеличивает показатель смертности [Е.В. Шляхто и соавт. 2019]. ОДСН сопровождается развитием острого повреждения почек (ОПП) в 20 - 60% случаев [Z. Fan et al. 2018]. Ранняя диагностика ОПП повышает качество курации больных и улучшает клинические исходы за счет начала лечения в оптимальные сроки [P.C. Fan et al. 2018]. Традиционным методом диагностики ОПП является повышение уровня креатинина сыворотки крови, что отражает снижение скорости клубочковой фильтрации. Исследование уровня сывороточного креатинина не всегда позволяет выявить ОПП на ранних стадиях, что приводит к необходимости поиска и внедрения в клиническую практику новых биомаркеров, а также оценки их качества. Одним из таких веществ является цистатин С. Среди причин развития острого повреждения почек, во время лечения ОДСН, названа агрессивная противоотечная терапия и, связанные с ней, побочные эффекты фуросемида [A. Palazzuoli et al. 2020]. Для уменьшения отрицательного влияния фуросемида на почки предложен способ его введения в виде пролонгированной внутривенной инфузии (ПВИ), которая позволяет, в большинстве случаев, преодолеть рефрактерность к препарату [В.Ю. Мареев и соавт. 2018, F. Mariano et al. 2019]. Такой результат позволяет надеяться на уменьшение других побочных эффектов, в том числе на предупреждение развития ОПП во время терапии ОДСН.

### Степень разработанности темы исследования

Литературные данные по числу ОПП у пациентов с ОДСН имеют большой размах [A. Palazzuoli et al. 2018]. Это связано с отсутствием единого подхода к его изучению. Не установлено, как часто ОДСН являлась причиной ОПП, а в каких случаях оно развивалось во время терапии заболевания. Это связано с тем, что ранняя диагностика традиционным способом по динамике уровня креатинина сыворотки крови (Scr) затруднена, т.к. этот показатель часто реагирует на ОПП с задержкой на несколько суток [S. Fu et al. 2018]. Неизвестна роль исходной стадии ХБП у больного с ХСН в развитии ОПП при ОДСН. Оценка динамики раннего маркера повреждения почек цистатина С при поступлении в стационар невозможна, поскольку неизвестен его исходный (базальный) уровень у больного с ОДСН и ХБП в амбулаторных условиях. Не проводился сравнительный анализ возможностей цистатина С и креатинина

сыворотки для ранней диагностики ОПП при ОДСН. Не установлена категория пациентов с ОДСН и ХБП, которым экономически целесообразно проведение исследования уровня цистатина С. Несмотря на длительную историю применения фуросемида оптимальный способ введения, режимы дозирования и развитие осложнений у пациентов с кардиоренальным синдромом изучены недостаточно [Rangaswami J. et al. 2019]. Методы профилактики ОПП при ОДСН также мало разработаны [F. Savira et al. 2019]. Не проводился сравнительный анализ влияния ПВИ фуросемида и однократных болюсных инъекций (ОБИ) в комплексе терапии на: состояние функции почек; количество эпизодов полиурии и олигурии во время терапии; уровень натрия плазмы крови при его догоспитальных и госпитальных нарушениях; клиническое течение ОДСН.

Данная диссертационная работа направлена на решение части проблем, возникающих при оказании медицинской помощи больным с ОДСН и ХБП, имеющих теоретическое и практическое значение.

### **Цель исследования**

Изучить возможности ранней диагностики и профилактики острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и хронической болезнью почек.

### **Задачи исследования**

1. Изучить возможности ранней диагностики острого повреждения почек у больных с ОДСН и ХБП по уровню скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по показателям креатинина и цистатина С сыворотки крови.
2. Оценить влияние исходной стадии хронической болезни почек на развитие острого повреждения почек у пациентов с ОДСН.
3. Сравнить состояние функции почек, темп диуреза, динамику уровня натрия плазмы крови и клиническое течение ОДСН после применения однократных болюсных инъекций фуросемида и пролонгированной внутривенной инфузии фуросемида в комплексной терапии данного состояния.

### **Научная новизна**

Получены новые данные о количестве острого повреждения почек у пациентов с разными стадиями ХБП при развитии ОДСН. Определено, что частота острого повреждения почек у больных с ОДСН не зависит от исходной стадии ХБП. Предложен способ оценки динамики уровня цистатина С, с использованием показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ), для ранней диагностики ОПП и показаны преимущества цистатина С в этом вопросе, по сравнению с традиционной диагностикой по динамике показателя sCr у больных с ОДСН и ХБП. Выявлена связь ухудшения функции почек с эпизодами олигурии и полиурии во время применения диуретиков в комплексе терапии и значение этих эпизодов в нарушении баланса натрия. Получены новые данные о влиянии пролонгированной внутривенной инфузии фуросемида и способа однократных болюсных инъекций этого препарата в

комплексной терапии ОДСН на: состояние функции почек, эффективность коррекции перегрузки объемом, частоту гипонатриемии, течение заболевания у данной категории пациентов. Установлено снижение числа случаев ОПП после применения ПВИ фуросемида, по сравнению с методом однократных болюсных инъекций в комплексе терапии ОДСН.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость исследования определяется расширением представления о динамике функции почек при оценке СКФ с помощью цистатина С и креатинина у пациентов с ОДСН и разными стадиями ХБП. Установлено, что контроль СКФ с помощью цистатина С позволяет выявить ОПП на ранних стадиях, а изменение уровня sCr сопровождает этот процесс позднее. Выявлены взаимосвязи ОПП с эпизодами полиурии и олигурии, во время терапии ОДСН, и связь этих эпизодов с нарушением баланса натрия. Данные, полученные при изучении функции почек, темпа диуреза, уровня натрия плазмы, течения заболевания, показали преимущества способа ПВИ фуросемида в комплексе терапии ОДСН, по сравнению с однократными болюсными инъекциями.

Практическая значимость исследования заключается в: разработке способа ранней диагностики ОПП по динамике СКФ, рассчитанной по цистатину С у пациентов с неизвестным исходным уровнем этого показателя; определении категории пациентов, которым для ранней диагностики ОПП необходимо проводить исследование цистатина С сыворотки; повышении качества медицинской помощи больным ОДСН за счет ранней диагностики и снижения числа ОПП. Установлено, что способ пролонгированной внутривенной инфузии фуросемида, в комплексе терапии заболевания, позволяет в большей степени контролировать темп диуреза, уровень натрия плазмы, уменьшить число ОПП, улучшить течение ОДСН по клиническим и лабораторным показателям, сократить время госпитализации.

### **Методология и методы исследования**

В исследование включено 125 пациентов с ОДСН. Предмет исследования: СКФ по уровню цистатина С и sCr; уровень натрия плазмы; уровень NT-proBNP; темп диуреза с учетом суточного количества мочи и контроля массы тела; клиническое течение ОДСН по ШОКС; койко-дни.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Частота острого повреждения почек у больных с ОДСН и ХБП составляет 29,6% и не связана с исходной стадией хронической болезни почек.
2. Метод оценки СКФ по уровню цистатина С позволяет выявить на раннем этапе острое повреждение почек у пациентов с ХБП и ОДСН в 2,9 раз чаще, по сравнению с традиционным методом оценки СКФ по креатинину сыворотки крови.
3. Пролонгированная внутривенная инфузия фуросемида в комплексе терапии ОДСН, по сравнению с методом однократных болюсных инъекций,

позволяет снизить частоту острого повреждения почек, повысить контроль темпа диуреза, уровня натрия плазмы крови и улучшить клинические результаты течения заболевания на госпитальном этапе.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных данных и обоснованность результатов обусловлена достаточным размером изучаемой выборки, использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также современных методов статистической обработки.

### **Апробация результатов исследования**

Результаты исследования доложены и обсуждены на: IX ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов - практическому здравоохранению» (Барнаул, 2015); XII Научно-практической конференции (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, 2017); 17-м Всероссийском конгрессе (Всероссийской научно-практической конференции с международным участием), посвященном 135-летию со дня рождения академика АМН СССР, профессора И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, 2018); 18-м Всероссийском конгрессе (Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием) «Скорая медицинская помощь – 2019», посвященном 120-летию службы скорой медицинской помощи в России (Санкт-Петербург, 2019).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Полученные результаты и практические рекомендации используются в работе КГБУЗ «Городская больница №8, г. Барнаул».

### **Публикация материалов диссертации (научных исследований).**

Основные материалы исследования опубликованы в 9 печатных работах, из них 5 статей в журналах из перечня ВАК РФ, в которых рекомендуются публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621410 «Динамика скорости клубочковой фильтрации у пациентов с прогрессированием хронической болезни почек в процессе терапии острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности».

**Личный вклад автора.** Разработка концепции обследования пациентов, курация пациентов на всех этапах исследования, сбор материала, его систематизация, статистическая обработка и анализ, написание статей, тезисов, докладов и диссертации выполнены автором.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 143 страницах компьютерного текста и состоит из введения, аналитического обзора

литературы, главы характеристики больных и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 13 рисунков и 25 таблиц. Список литературы включает в себя 198 источника (71 русский и 127 иностранных).

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Общая характеристика групп обследованных больных**

Мы обследовали 125 пациентов (мужчин - 56, женщин - 69), госпитализированных в терапевтическое отделение КГБУЗ «Городская больница №8, г. Барнаул». Медиана возраста пациентов составила 76 (71; 79) лет.

Критерии включения в исследование: наличие ранее установленной ХБП; диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН), установленный до настоящего поступления в стационар на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи или во время предыдущих госпитализаций; диагноз ОДСН, установленный в соответствии с Клиническими рекомендациями ОССН – РКО – РНМОТ «Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение» 2013г, 2018г.; показатель уровня мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) более 200 пг/мл.

Критерии не включения больных в исследование: нестабильная гемодинамика с показателем систолического АД ниже, чем на 30 мм рт ст от достигнутого уровня систолического АД у пациентов с артериальной гипертензией (у нормотоников ниже 100 мм рт ст), которая сопровождалась признаками периферической гипоперфузии и требовала назначения инфузии инотропных средств; острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе за период предыдущих 6 месяцев; острые инфекционные или воспалительные заболевания на момент исследования; наличие хронических патологий почек, которые привели к значительным морфологическим изменениям органа.

Причинами развития острой декомпенсации сердечной недостаточности у исследуемых пациентов являлись: неконтролируемая артериальная гипертензия – 38 пациентов (30,4%); тахисистолическая форма фибрилляции предсердий – 31 пациент (21,8%); нарушение проведения базисной терапии ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -адреноблокаторы, АМРК, мочегонные) – 48 пациентов (38,4%). Названные причины ОДСН в разных комбинациях сочетались у 34 (27,2 %) пациентов.

Исследуемые имели сопутствующие заболевания, в том числе: сахарный диабет - 34,4%; ожирение (ИМТ более 35) - 32,8%; хроническая обструктивная болезнь легких — 24,8%.

Исходная фракция выброса левого желудочка менее 40% (СНнФВ) имела у 25,6% больных, промежуточная ФВ ЛЖ (СНпФВ) у 34,4%,

сохраненная ФВ ЛЖ (СНсФВ) у 40 % пациентов. Медиана тяжести состояния пациентов при поступлении составила 8 (6; 9) баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН в модификации В.Ю. Мареева (2000 г). Это соответствовало III - IV функциональным классам ХСН согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

Всем больным проводилось клиническое обследование и терапия ОДСН в соответствии с Клиническими рекомендациями РКО «Хроническая сердечная недостаточность» 2013, 2018гг. Дополнительно изучался цистатин С, NT-proBNP сыворотки. Терапия включала: ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -блокаторы, петлевые диуретики, АМКР, статины, при необходимости, сердечные гликозиды и препараты калия. На старте терапии ОДСН фуросемид вводился парентерально. Твердые лекарственные формы петлевых диуретиков при стабилизации состояния пациентов дополняли, а затем полностью заменяли парентеральное введение. После отмены парентерального введения исследуемые получали таблетированный фуросемид в дозе 40 - 80 мг/сутки в утренние часы.

Стадии ХБП и исходная СКФ исследуемых пациентов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Стадии ХБП у пациентов, установленные до последней госпитализации

Стадия ХБП	n (женщины/мужчины)	СКФкр (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
C2	39 (22/17)	73,0 (67,0; 78,5)
C3a	32 (17/15)	53,0 (47,5; 55,0)
C3б	33 (18/15)	39,0 (36,3; 42,0)
C4	21 (12/9)	27,5 (24,3; 29,0)

Для рандомизации исследуемых использовался метод конвертов. С его помощью были сформированы 2 группы пациентов (характеристика в таблице 2). В 1-ю группу (n=60) вошли пациенты, у которых начальный этап парентеральной терапии диуретиками включал способ ОБИ фуросемида. Во 2-й группе (n=65) начальный этап парентеральной терапии диуретиками проводился путем ПВИ с помощью инфузионной внутривенной помпы. Возрастная и половая структура исследуемых, клиническое течение ХСН, сопутствующая патология, показатели функции почек, тяжесть ОДСН и показатели гемодинамики в группах статистически значимо не отличались.

Таблица 2

Характеристика 1-й и 2-й групп пациентов с ОДСН и ХБП

Показатели	1-я группа (n – 60)	2-я группа (n – 65)	p
Возраст (лет) Me (Q25; Q75)	76 (75; 79)	76 (73; 78)	0,427
Мужчины (n/%)	27/45,0%	29/44,6%	0,964
Женщины (n/%)	33/55,0%	36/55,6%	0,962
ХСН IIa (n/%)	43/71,7%	46/70,8%	0,954

ХСН IIб (n/%)		17/28,3%	19/29,2%	0,957
II стадия ХБП (n/%)		21/35,0%	18/27,7%	0,529
IIIа стадия ХБП (n/%)		15/25,0%	17/26,2%	0,897
IIIв стадия ХБП (n/%)		15/25,0%	18/27,7%	0,987
IV стадия ХБП (n/%)		9/15,0%	12/18,5	0,641
sCr (мкмоль/л) Me (Q25; Q75)		118 (99; 156)	120 (96; 156)	0,019
СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) Me (Q25; Q75)		48 (34; 57)	46 (40; 58)	0,291
Цистатин С (мг/л) Me (Q25; Q75)		1,92 (1,36; 2,49)	1,81 (1,77; 2,37)	0,171
СКФ <sub>чист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) Me (Q25; Q75)		39 (28; 55)	37 (27; 56,)	0,032
Причины ХСН	Артериальная гипертензия (n/%)	18/30%	20/30,8%	0,995
	ИБС (n/%)	16/26,7%	18/27,7%	0,992
	Сочетание артериальной гипертензии и ИБС (n/%)	26/43,3%	27/41,5%	0,987
Проявления ОДСН	Отеки (n/%)	60/100%	65/100%	
	Одышка (n/%)	60/100%	65/100%	
	Хрипы в легких (n/%)	57/95%	62/95,4%	0,998
	Ортопноэ (n/%)	46/76,7%	52/80%	0,985
Показатель ШОКС (баллы) Me (Q25; Q75)		8 (8; 9)	8 (7; 9)	0,106
Фибрилляция предсердий (n/%)		18 / 30%	21/ 32,3%	0,944
Сахарный диабет (n/%)		19 (31,7%)	24(36,9%)	0,942
Ожирение ( ИМТ 35 и более кг/м <sup>2</sup> ) (n/%)		20/33,3%	21/32,3%	0,989
ХОБЛ		12(20%)	19(29,2%)	0,918
ХСН с низкой ФВ ЛЖ (менее 40%) (n/%)		13/21,6%	17/26,2%	0,921
ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%) (n/%)		22/36,7%	21/32,3%	0,953
ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (50% и более) (n/%)		25/41,7%	27/41,5%	0,988
Сист.АД (мм рт ст) Me (Q25; Q75)		165 (120; 185)	160 (115; 190)	0,581
Диаст.АД (мм рт ст) Me (Q25; Q75)		90 (90; 100)	90 (90; 110)	0,249
ЧСС (в минуту) Me (Q25; Q75)		106 (94; 130)	102 (96; 126)	0,521
SpO <sub>2</sub> (%) Me (Q25; Q75)		93 (91; 96)	94 (91; 95)	0,094

Примечание: p - достоверность различия между показателями 1-й и 2-й группы

Пациенты получали одинаковую терапию ОДСН (таблица 3).

Таблица 3

## Терапия пациентов с ОДСН и ХБП в группах

Группа препаратов n (%)	1-я группа (n-60)	2-я группа (n-65)	p
Ингибиторы АПФ	52 (86,7%)	54 (83,1%)	0,978
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	8 (13,3%)	11 (16,9%)	0,897
β-блокаторы	14 (23,3%)	17 (26,2%)	0,939
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	47 (78,3%)	52 (80%)	0,989
Статины	48 (80%)	53 (81,5%)	0,991
Дигоксин	3 (5%)	5 (7,7%)	0,888
Препараты калия	28 (46,7%)	34 (52,3%)	0,962
Фуросемид	60 (100%)	65 (100%)	

Примечание: p - достоверность различия между числом пациентов получавших препараты в группах

**Исследование динамики функции почек по sCr.** Исходным («базальным») уровнем sCr считали показатель, полученный из медицинской документации пациента, который был определен у него на амбулаторном этапе наблюдения в период стабильного состояния по основному и сопутствующим заболеваниям, а также в отсутствии острых заболеваний. Величину СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ (2011г) с применением калькулятора, размещенного на сайте «Евразийская Ассоциация Терапевтов» и выражали в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Полученную величину обозначали СКФкр. Она соответствовала стадии ХБП, установленной ранее у каждого пациента. В исследование включали показатели sCr и СКФкр, полученные при поступлении больного в стационар (1-й этап) и на 10 сутки терапии (2-й этап).

**Исследование динамики функции почек по цистатину С.** Исходный уровень цистатина С у пациентов, вошедших в исследование, был неизвестен. В стационаре величину показателя определяли при поступлении больного (1-й этап) и на 10 сутки терапии (2-й этап). Величину СКФ рассчитывали по формуле Ноек et al. (2003г), обозначали СКФцист и выражали в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Критерии определения ОПП у пациентов с ОДСН и ХБП.** ОПП определяли по критериям KDIGO 2012 и RIFLE (2002/2004). К ним относились: увеличение показателя sCr на 26,4 мкмоль/л в течение 48 часов или в 1,5 раза по сравнению с «базальным» уровнем на протяжении 7 дней; снижение СКФ на 25% и более относительно «базальных» значений. В связи с тем, что на проводимых этапах исследования, в некоторых случаях, у одного и того же пациента с ОДСН мы получали различные значения СКФ, рассчитанные по разным показателям, были выделены следующие категории этого нарушения:

- ОПП по СКФцист. К этой категории относили исследуемых со снижением показателя СКФцист на фоне стабильной СКФкр;
- ОПП по 2-м показателям. К этой категории относили пациентов с одновременным снижением СКФцист и СКФкр;
- Общее количество ОПП объединило случаи ОПП по 2-м показателям + ОПП по СКФцист.

Поскольку, среди исследуемых не выявлено изолированного нарушения СКФ по показателю sCr без снижения СКФцис, такая категория не выделялась.

В случае, если у пациента с ОПП, установленном на 1-м этапе исследования, по какому-либо из показателей в последующем (на 2-м этапе исследования) было установлено восстановление функции почек, то выделяли следующие категории исследуемых:

- Восстановление функции почек по СКФцист. Пациенты с восстановлением СКФ по показателю цистатин С, но без изменения СКФ по показателю sCr (ранее неизмененного или измененного);
- Восстановление функции почек по 2-м показателям. В случае параллельного восстановления СКФцист и СКФкр.

Поскольку, среди исследуемых не выявлено изолированного восстановления СКФ по показателю sCr без восстановления или снижения СКФцист, такая категория не выделялась.

В дальнейшем, пациентами со стабильной функцией почек (СФП) считали тех, у кого не установлено отклонений по любому из показателей на этапах исследования от исходного показателя СКФ.

Сравнение влияния разных способов введения фуросемида на почки проводилось по: количеству ОПП по СКФцист; ОПП по 2-м показателям (СКФцист и СКФкр); общему количеству ОПП (по 2-м показателям + по СКФцист). Также оценивалось количество восстановлений функции почек до исходного уровня по показателям СКФцист и СКФкр.

#### **Методика ранней диагностики ОПП по уровню цистатина С.**

В настоящее время в клинической практике не предложена технология ранней диагностики ОПП у пациентов с ОДСН и ХБП по уровню цистатина С. Для определения ОПП по СКФцист мы использовали критерий классификации RIFLE (2002/2004): снижение СКФ на  $> 25\%$ . Это связано с тем, что базальный уровень цистатина С у пациентов был неизвестен и установить его динамику на этапе поступления в стационар было невозможно. Поэтому мы оценивали динамику СКФцист, рассчитанную по уровню цистатина С на этапах исследования с «базальной» СКФкр.

Для подтверждения сопоставимости показателей СКФкр и СКФцист была определена контрольная группа пациентов. Она состояла из 16 человек в возрасте 68 - 79 лет (6 мужчин, 10 женщин) с разными стадиями ХБП, которые поступили на плановое хирургическое лечение послеоперационной грыжи в стабильном состоянии по хроническим заболеваниям. Показатели СКФцист и СКФкр контрольной группы представлены в таблице 4. Результаты,

полученные в контрольной группе, продемонстрировали, что СКФ, рассчитанная по разным показателям, была одинаковой.

Таблица 4

## Показатели функции почек контрольной группы

Показатель	Цистатин С (мг/л)	sCr (мкмоль/л)	СКФ <sub>цист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
	1,65 (1,30; 2,17)	93,8 (92,0; 140,5)	47,5 (34,0; 61,3)	47,0 (36,3; 62,8)
p				0,885

Примечание: p - достоверность различия между показателями СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub> контрольной группы.

**Контроль уровня натрия.** Исследование и контроль уровня натрия плазмы проводились при поступлении больного в стационар (1-е сутки), после прекращения парентерального введения фуросемида (5-е сутки) и перед выпиской из стационара (10 сутки). Такой режим исследования позволял выявить догоспитальные нарушения электролитного обмена, влияние на них периода парентерального введения препарата и всего комплекса терапии в целом.

В соответствии с общепринятыми рекомендациями диагноз гипонатриемии устанавливался при уровне натрия ниже 135 ммоль/л. Если низкий уровень натрия выявляли при поступлении в стационар, такое нарушение относили к догоспитальному (догоспитальная гипонатриемия). Если нарушение появлялось во время стационарного этапа медицинской помощи, то его определяли, как госпитальную гипонатриемию. В ходе терапии мы наблюдали прогрессирование и восстановление догоспитальных и госпитальных нарушений уровня натрия. Прогрессирование определялось при снижении показателя натрия плазмы на 3 ммоль/л и более, по сравнению с предыдущим значением. Восстановлением нарушения уровня натрия считалось достижение его показателя 135 ммоль/л и выше.

### Методы лечения и контроля эффективности

**Способ однократных болюсных инъекций фуросемида (1-я группа)** состоял из внутривенного назначения фуросемида 20 мг 2 раза в сутки. У больных ежедневно проводили контроль темпа диуреза, массы тела (МТ) и положительный баланс выделенной жидкости по сравнению с поступившей в организм. Перед первым введением части больным устанавливался мочевого катетер (с контролем количества выделенной мочи), часть пациентов мочились самостоятельно с контролем диуреза. В дальнейшем эффект терапии оценивался как удовлетворительный при снижении МТ в течение суток на 1,0 - 2,0 кг. Средний суточный темп диуреза при этом составлял 129 (108; 131) мл/ч, суточный диурез - 3100 (2592; 3144) мл/сут. Эпизод олигурии констатировали при снижении МТ менее, чем на 1,0 кг/сут. Средний суточный темп диуреза

при этом составлял 82 (74; 87) мл/ч, суточный диурез - 1968 (1776; 2088) мл/сут. Эпизод полиурии определяли, если МТ снижалась более чем на 2,0 кг/сут. Средний суточный темп диуреза при этом составлял 206 (174; 234) мл/ч, суточный диурез - 4945 (4170; 5616) мл/сут. Изменение кратности введения и/или дозы фуросемида происходило в сторону увеличения при олигурии, при полиурии - в сторону уменьшения. При олигурии доза фуросемида удваивалась до достижения скорости диуреза 100 и более мл/мин. При полиурии уменьшали кратность введения (пропускали одно плановое введение). Оценивалось количество пациентов с эпизодами удовлетворительного и неудовлетворительного диуретического эффекта (олигурией, полиурией) в течение всех дней парентерального введения фуросемида. Больных относили к категории полиурии или олигурии по первоначальному неблагоприятному эффекту. Медиана разовой дозы препарата составила 0,50 (0,44; 0,53) мг/кг, суточной дозы - 0,72 (0,44; 1,0) мг/кг. Парентеральное применение диуретиков продолжалось 5 (3; 6) дней. Общая доза фуросемида, введенного внутривенно одному пациенту за курс терапии составила 3,77 (2,55; 4,80) мг/кг.

**Способ пролонгированной внутривенной инфузии фуросемида (2-я группа).** Суточная доза была разделена на два введения. Средняя скорость одного введения составила 20 мг/час, время инфузии от 2-х часов. При проведении основного исследования проводились: измерение объема выделенной мочи, наблюдение за скоростью диуреза, контроль массы тела. В ходе проведения ПВИ определялся эффект терапии и принималось решение о прекращении введения или об увеличении скорости введения. Показанием к прекращению инфузии была скорость диуреза более 100 мл/час. В дальнейшем контроль за темпом диуреза продолжался до следующей (запланированной) инфузии. При сохранении достигнутой скорости диуреза введение препарата отменялось, контроль за темпом диуреза продолжался. Если количество выделенной мочи во время инфузии было менее 100 мл/час, доза препарата увеличивалась на 20 мг/час и введение продолжалось. Эффект терапии оценивался по тем же критериям, что и в первой группе. Медиана разовой дозы препарата составила 0,51 (0,45; 0,52) мг/кг, суточной дозы - 0,62 (0,44; 0,8) мг/кг. Парентеральное применение диуретиков продолжалось 5 (3; 6) дней. Общая доза фуросемида, введенного внутривенно одному пациенту за курс терапии составила 3,1 (2,2; 4,0) мг/кг.

**Оценка течения ОДСН и клинических исходов.** Оценка динамики течения ОДСН в группах проводилась по ШОКС при ХСН в модификации В.Ю. Мареева (2000 г) и показатели сравнивались на 1-е, 5-е и 10-е сутки терапии.

Исследование уровня NT-proBNP выполняли на 1-е сутки (1-й этап исследования) и 10-е сутки (2-й этап исследования) и выражали в пг/мл. В соответствии с указаниями производителя (ЗАО «Вектор-Бест») концентрация NT-proBNP выше 200 пг/мл определялась у пациентов с острой сердечной недостаточностью.

**Методы статистического анализа полученных данных.** Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью

пакета прикладных программ Statistica, версия 10.0, Excel 2016, ONLYOFFICE Desktop Editors 2016. Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов Me (Q25; Q75), где Me – медиана, Q25 – 25-й квартиль, Q75 – 75-й квартиль, n – объем выборки. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака и частота проявления признака в процентах (%). Достоверность различий между признаками определяли с помощью критерия Манна-Уитни (U-test). Для оценки силы связи между эффектами терапии диуретиками (в том числе развитием гипонатриемии с ее вариантами течения и ОПП) и методом введения фуросемида рассчитывался  $\chi^2$  критерий Пирсона (для больших выборок) и точный критерий Фишера (если математическое ожидание значений было менее 10). Достоверность различий частоты проявления количества случаев (доли) ОПП, олигурии, полиурии, удовлетворительного диуреза, гипонатриемии, ее прогрессирования и восстановления, клинических исходов, выраженных в процентах (%), между группами определялась по t-критерию Стьюдента. Для оценки клинических исходов определялся относительный риск (ОР) развития неблагоприятных клинических исходов. Результаты считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Динамика функции почек у пациентов с ОДСН

На 1-м этапе исследования общее количество ОПП составило 29,6% случаев. В том числе, 18,4% только по показателю СКФцист на фоне стабильного уровня СКФкр. В таблице 5 представлены показатели цистатина С и СКФцист у пациентов с разными стадиями ХБП на 1-м этапе исследования.

Таблица 5

Сравнительный анализ исходной СКФкр и СКФцист на 1-м этапе исследования.

Показатель	Исходная СКФкр (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	СКФцист (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Цистатин С (мг/л)
<b>Пациенты с ХБП С2</b>			
<b>ОПП по СКФцист</b>	73,0 (67,0; 78,5)	48,5 (46,5; 52,0) p<0,001	1,75 (1,60; 1,80)
<b>СФП</b>		74,0 (67,5; 78,0) p=0,749	1,04 (0,97; 1,12)
<b>Пациенты с ХБП С3а</b>			
<b>ОПП по СКФцист</b>	53,0 (47,5;55,0)	37,0(36,5;40,0) p<0,001	2,06 (1,87;2,29)

<b>СФП</b>		53,0(51,5;55,0) p=0,896	1,39 ( 1,35;1,44)
<b>Пациенты с ХБП С3б</b>			
<b>ОПП</b> по СКФ <sub>цист</sub>	39,0(36,0;42,0)	25,0(21,0;27,0) p<0,001	2,95(2,87;3,21)
<b>СФП</b>		38,5(35,0;42,0) p=0,674	1,94(1,81;2,09)
<b>Пациенты с ХБП С4</b>			
<b>ОПП</b> по СКФ <sub>цист</sub>	27,0(24,0;29,0)	17,0(16,0;17,0) p<0,001	3,63(3,42;3,81)
<b>СФП</b>		26,5(23,0;27,0) p=0,701	2,63(2,31;2,80)

Примечание: p - достоверность различия между исходной СКФкр и СКФцист на 1-м этапе исследования

При ОПП по СКФцист показатель был снижен более, чем на 33,9%, по сравнению с исходной СКФкр и по сравнению с аналогичным значением пациентов с СФП (ниже на 34,1%). Различия были статистически значимыми. ОПП по 2-м показателям на 1-м этапе было установлено у 11,2% больных (таблица 6).

Таблица 6

Сравнительный анализ исходной СКФкр и СКФкр на 1-м этапе исследования у пациентов с ОПП по 2-м показателям.

Показатель	Исходная СКФкр (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	СКФкр (мл/мин/ 1,73м <sup>2</sup> )	sCr (мкмоль/л)
<b>Пациенты с ХБП С2</b>			
<b>ОПП</b> по 2-м показателям	73,0(67,0; 78,5)	40,0(40,0;46,0) p<0,001	126,0(120,0;127,0)
<b>СФП</b>		74,0(72,0;84,0) p=0,561	84,5(78,0;96,0)
<b>Пациенты с ХБП С3а</b>			
<b>ОПП</b> по 2-м показателям	53,0(47,5;55,0)	36,0(35,5;38,0) p<0,001	168,0(145,0;176,8)
<b>СФП</b>		52,0(49,0;53,0) p=0,679	108,0(94,5;114,0)
<b>Пациенты с ХБП С3б</b>			
<b>ОПП</b> по 2-м показателям	39,0(37,0;42,0)	24,0(24,0;28,0) p<0,001	214,0(199,0;232,0)
<b>СФП</b>		40,0(38,0;42,0) p=0,587	139,0(131,0;149,0)

Пациенты с ХБП С4			
ОПП по 2-м показателям	27,0(24,0;29,0)	18,0(16,0;18,0) p<0,001	292,0(261,0;299,0)
СФП		26,0(24,0;28,0) p=0,426	188,0(180,0;199,0)

Примечание: p - достоверность различия между исходной СКФкр и СКФкр на 1-м этапе исследования.

В этом случае, на фоне характерного изменения уровня цистатина С и СКФцист, наблюдалось параллельное снижение СКФкр, по сравнению с исходным показателем в среднем на 37,2%.

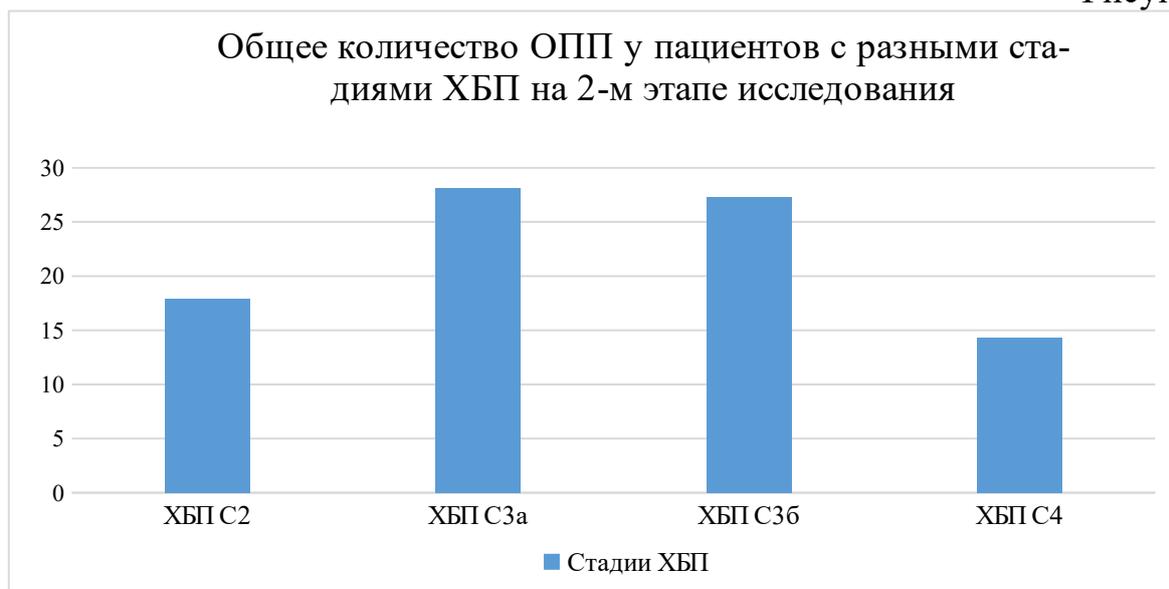
На 2-м этапе исследования у некоторых больных с ОПП были установлены случаи восстановления показателей до исходного уровня (таблица 7). Восстанавливались, как изолированно сниженная СКФцист, так и оба ранее измененных показателя. Общее количество ОПП сохранялось с 1-го этапа у 20,0% исследуемых. Уровень измененных показателей оставался прежним. В это же время были зарегистрированы новые случаи отклонения показателей функции почек. В том числе у 15 из 17 исследуемых с ОПП по СКФцист повысился уровень Cr, они перешли в категорию ОПП по 2-м показателям, их количество увеличилось до 18,4%. Вследствие этого, больных с ухудшением функции почек по СКФцист, стало меньше - 4,0%. Общее количество пациентов с ОПП на 2-м этапе составило 22,4%.

Таблица 7

Количество ОПП по разным показателям и восстановлений функции почек у пациентов с ОДСН на этапах исследования

ОПП/восстановления на этапе исследования	1-й этап n/%	2-й этап n/%
ОПП по СКФ <sub>цист</sub>	23/18,4%	5/4,0%
ОПП по 2-м показателям (СКФ <sub>цист</sub> + СКФ <sub>кр</sub> )	14/11,2%	23/18,4%
Общее количество ОПП	37/29,6%	28/22,4%
Восстановление СКФ <sub>цист</sub> на 2-м этапе		4 /3,2%
Восстановление 2-х показателей на 2-м этапе (СКФ <sub>цист</sub> + СКФ <sub>кр</sub> )		6 /4,8%
Пациенты с СФП	88/70,4%	97/77,6%

Далее мы проанализировали общее количество ОПП у пациентов с разными стадиями ХБП на этапах исследования и не выявили влияния стадии болезни на вероятность развития указанного осложнения у пациентов с ОДСН, т.к. количество этих событий у пациентов с разными стадиями ХБП статистически значимо не отличалось (рисунок 1).



**Примечание:**

- р1- достоверность различий показателей с ХБП С2 и ХБП С3а
- р2- достоверность различий показателей с ХБП С2 и ХБП С3б
- р3- достоверность различий показателей с ХБП С2 и ХБП С4
- р4- достоверность различий показателей с ХБП С3а и ХБП С3б
- р5- достоверность различий показателей с ХБП С3а и ХБП С4
- р6- достоверность различий показателей с ХБП С3б и ХБП С4

**Сравнительный анализ методов оценки СКФ по sCr и цистатину С для ранней диагностики ОПП.** На 2-м этапе исследования ОПП по 2-м показателям было зарегистрировано у 18,4% больных. Все эти пациенты выявлены на 1-м этапе исследования при изучении уровня цистатина С. В таблице 8 представлено, как у этих больных на 1-м этапе снижены показатели СКФ<sub>цист</sub>, но СКФ<sub>кр</sub> не отличалась от исходного уровня. На 2-м этапе установлено параллельное снижение СКФ<sub>кр</sub> до уровня СКФ<sub>цист</sub>, что привело к увеличению числа ОПП по 2-м показателям. Изучение sCr на 1-м этапе позволили установить ОПП только у 1/3 из этих больных (6,4%).

Таблица 8

Динамика sCr у пациентов с ОПП по 2-м показателям, установленным на 2-м этапе исследования

Показатель	Исходный	1-й этап	2-й этап
<b>Пациенты с ХБП С2</b>			
sCr (мкмоль/л)	82,0 (72,0; 90,0)	84,5 (78,0; 96,0) р1=0,297	121,5 (119,0; 129,0) р1<0,001
СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	73,0 (67,0; 78,5)	74,0 (72,0; 84,0) р2=0,537	47,5 (47,0; 50,0) р2<0,001
СКФ <sub>цист</sub>		48,5 (46,5; 52,0)	50,0 (47,0; 56,0)

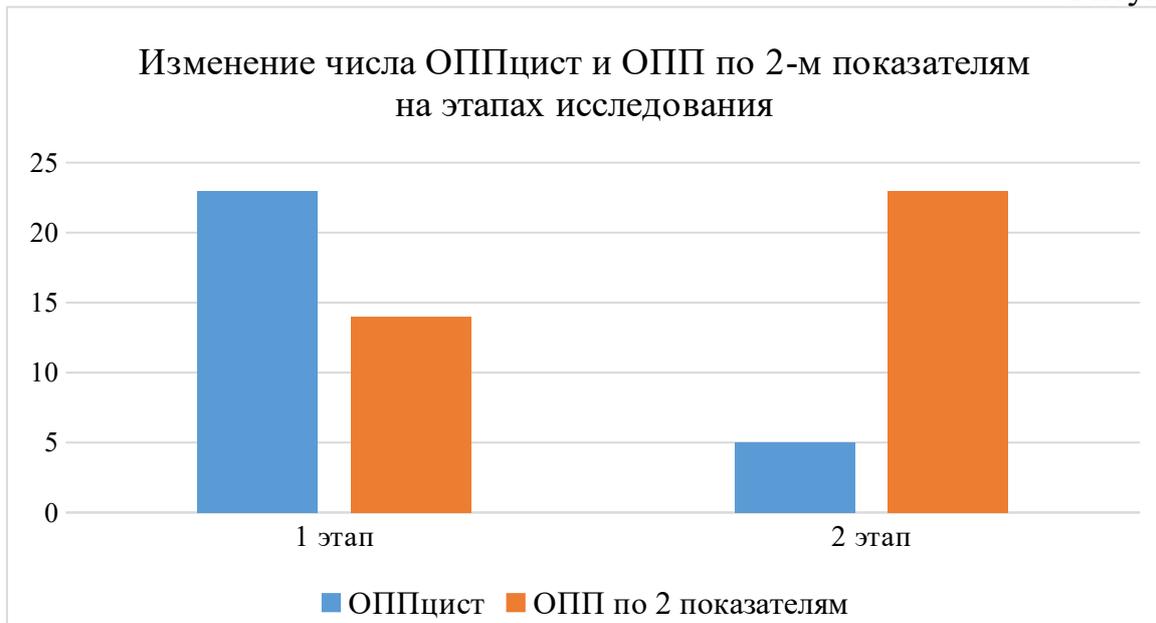
(мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )		p3<0,001	p3<0,001
<b>Пациенты с ХБП С3а</b>			
sCr (мкмоль/л)	110,0 (96,0;116,5)	108,0(94,5;114,0) p1=0,624	165,8(138,0;170,0) p1<0,001
СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	53,0(47,5;55,0)	52,0(49,0;53,0) p2=0,428	34,0(33,0;41,0) p2<0,001
СКФ <sub>цист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )		37,0(36,5;40,0) p3<0,001	36,5(35,0;39,5) p3<0,001
<b>Пациенты с ХБП С3б</b>			
sCr (мкмоль/л)	138,0(129,0;145,0)	139,0(131,0;149,0) p1=0,335	212,0(191,0;217,0) p1<0,001
СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	39,0(36,0;42,0)	40,0(38,0;42,0) p2=0,674	25,0(25,0;28,0) p2<0,001
СКФ <sub>цист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )		25,0(21,0;27,0) p3<0,001	24,0(23,5;28,0) p3<0,001
<b>Пациенты с ХБП С4</b>			
sCr (мкмоль/л)	191,0(179,0;228,0)	188,0(180,0;199,0) p1=0,511	297,0(275,0;300,0) p1<0,001
СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	27,0(24,0;29,0)	26,0(24,0;28,0) p2=0,803	19,0(17,0;19,0) p2<0,001
СКФ <sub>цист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )		18,0(16,0;18,0) p3=0,003	19,0(17,0;19,0) p3<0,001

Примечание: p1 - достоверность различия между показателями креатинина на этапах исследования и исходным показателем креатинина

p2 - достоверность различия между показателями СКФ<sub>кр</sub> на этапах исследования и исходным показателем СКФ<sub>кр</sub>

p3 - достоверность различия между показателями СКФ<sub>цист</sub> на этапах исследования и исходным показателем СКФ<sub>кр</sub>

Различия в количестве выявленных ОПП по разным показателям на 1-м этапе исследования были статистически значимыми (p=0,002). Это показано на рисунке 2.



Примечание:  $p_1$ - достоверность различий между ОППцист и ОПП по 2-м показателям на 1 этапе

$p_2$ - достоверность различий между ОППцист и ОПП по 2-м показателям на 2 этапе

Таким образом, оценка функции почек по уровню цистатина С позволила уже на 1-м этапе исследования в 100 % случаев установить больных с ОПП, которые на 2-м этапе исследования были подтверждены изменением СКФ по 2-м показателям. Установлена очень сильная связь между наличием изолированного снижения СКФцист на 1-м этапе исследования и последующим развитием ОПП по 2-м показателям на 2-м этапе (нормированное значение коэффициента Пирсона ( $C'$ ) было равно 0,81). Эти данные позволили рассматривать цистатин С, как ранний маркер ОПП у пациентов с ОДСН.

### **Сравнительная оценка клинических эффектов разных способов введения фуросемида у больных с ОДСН и ХБП**

**Сравнительная оценка числа ОПП в группах.** Сравнительный анализ показал, что на 1-м этапе отличий числа ОПП в группах не было. В дальнейшем, на 2-м этапе исследования, наблюдались достоверные различия в группах по числу ОПП по 2-м показателям и общему количеству ОПП. Этих явлений в 1-й группе было больше, чем во 2-й в 2,5 раза ( $p = 0,039$ ), а общего количества ОПП в 2,3 раза. Установлена связь применения ПВИ фуросемида со снижением количества ОПП. Относительный риск (ОР) развития ОПП по 2-м показателям, после применения ПВИ снижался в 2,5 раза ( $RR = 0,41$ ; ДИ 0,18 - 0,91), а ОР развития общего количества ОПП в 2,3 раза ( $RR = 0,44$ ; ДИ 0,22 - 0,89). Также установлена прямая сильная связь между применением ПВИ фуросемида (пациенты 2-й группы) и увеличением числа восстановлений функции почек после ОПП по СКФцист, установленном на 1-м этапе ( $p = 0,006$ ).

**Сравнительная оценка диуретического эффекта в группах.** При оценке диуретического эффекта клинические рекомендации указывают на целевые показатели скорости снижения массы тела 1 - 2 кг/сут. Мы наблюдали:

1. Пациентов с удовлетворительным темпом снижения массы в течение всего периода терапии, он составлял в среднем 1,3 (1,1; 1,8) кг/сут. Средний суточный темп диуреза - 129 (108; 131) мл/ч, суточный диурез - 3100 (2592; 3144) мл/сут;

2. Пациентов с эпизодами полиурии: сутки, когда темп снижения массы тела достигал в среднем 4,3 (3,6; 4,7) кг/сут. Средний суточный темп диуреза при этом составлял 206 (174; 234) мл/ч, суточный диурез - 4945 (4170; 5616) мл/сут.

3. Пациентов с эпизодами олигурии: сутки, когда темп снижения массы тела составлял в среднем 0,5 (0,3; 0,6) кг/сут. Средний суточный темп диуреза при этом составлял 82 (74; 87) мл/ч, суточный диурез - 1968 (1776; 2088) мл/сут.

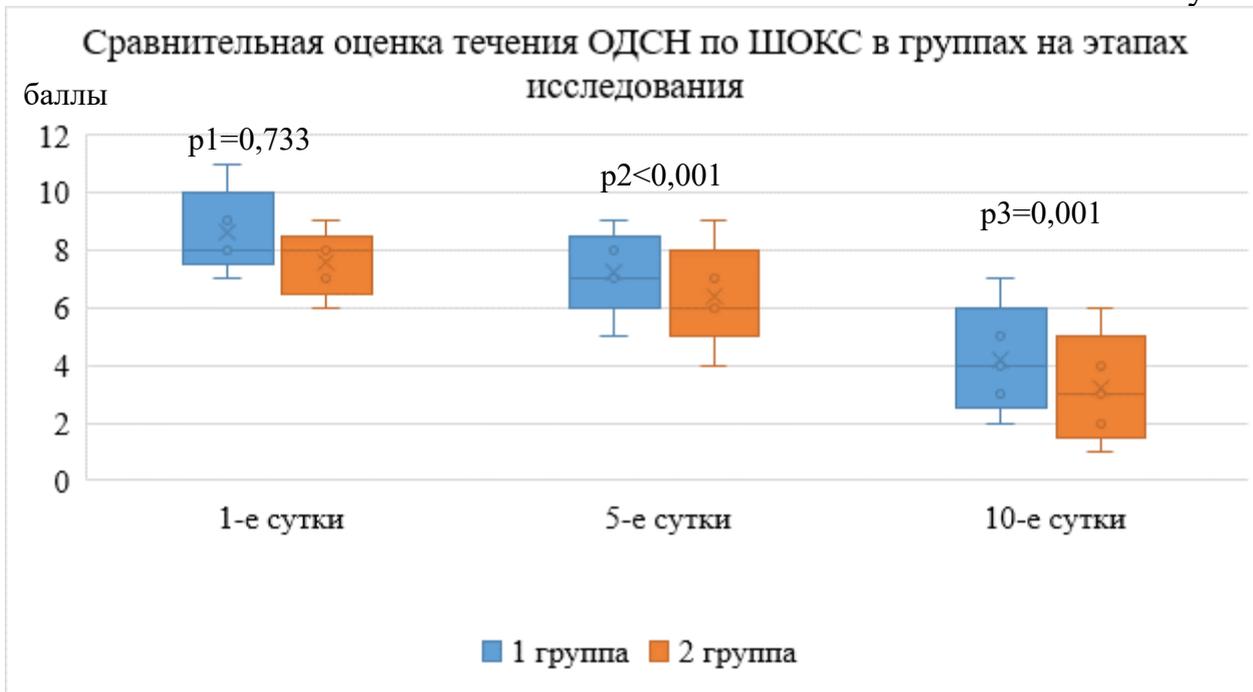
Сравнительная оценка эффекта диуретической терапии позволила установить, что во 2-й группе пациентов с удовлетворительными результатами темпа диуреза и снижения массы тела, в течение всего периода терапии, было статистически значимо больше в 1,7 раза ( $p = 0,027$ ). Это произошло благодаря снижению числа больных с эпизодами олигурии в 2,5 раза ( $p = 0,038$ ). Особенно ярко это проявлялось на 1-е сутки лечения, когда неудовлетворительных эффектов терапии диуретиками было меньше в 2,1 раза ( $p=0,027$ ). Причиной этого стало, в том числе, меньшее количество случаев ОПП после использования способа ПВИ в комплексе терапии ОДСН. Нами было установлено, что у пациентов с ОПП общее количество неудовлетворительных эффектов терапии фуросемидом, независимо от метода введения препарата, развивалось в 2,4 раза чаще, чем при СФП ( $p=0,043$ ). Полученные данные продемонстрировали лучшую управляемость способа ПВИ фуросемида темпом коррекции перегрузки объемом при ОДСН по сравнению с ОБИ.

**Сравнительная оценка баланса натрия в группах.** У пациентов с ОДСН наблюдалась догоспитальная гипонатриемия и госпитальная гипонатриемия. На 1-е сутки количество случаев догоспитальной гипонатриемии в группах было одинаковым. На 10-е сутки во 2-й группе их число статистически значимо снизилось в 2,9 раза, по сравнению с 1-м этапом, чего не наблюдалось в 1-й группе. Всего этих событий во 2-й группе было меньше в 2,3 раза, чем в 1-й ( $p=0,045$ ). Установлена зависимость большего развития госпитальной гипонатриемии после применения способа ОБИ ( $p=0,045$ ). Учитывая то, что меньшее количество всех видов гипонатриемий во 2-й группе наблюдалось на 5-е сутки (к моменту завершения парентерального введения фуросемида), можно предположить, что ПВИ позволила в большей степени контролировать развитие этого нарушения на данном этапе. Такая возможность отсутствовала при последующем переходе на применение комплекса диуретиков *per os*. Проведена оценка связи гипонатриемии с эпизодами неудовлетворительных эффектов терапии диуретиками у всех

пациентов с ОДСН, независимо от метода введения фуросемида, на 5-е сутки терапии. Гипонатриемия регистрировалась у пациентов с наличием таких эпизодов в 53,6% случаев, а при их отсутствии в 10,3 % случаев ( $p=0,002$ ). Установлена сильная связь между наличием эпизодов неудовлетворительного эффекта диуретической терапии и числом гипонатриемии на 5-е сутки (нормированное значение коэффициента Пирсона 0,58). Таким образом, уменьшение эпизодов нарушения темпа диуреза при использовании ПВИ фуросемида позволило статистически значимо снизить число случаев госпитальной гипонатриемии в 2,9 раза к 10-м суткам терапии ОДСН, а общее число нарушений баланса натрия в 2,3 раза на 5-е сутки.

**Сравнительная оценка течения ОДСН в группах.** Оценка течения ОДСН по ШОКС показала, что при поступлении в стационар статистически значимых различий в группах не было (рисунок 3).

Рисунок 3



Примечание: p1- достоверность различий по ШОКС в группах в 1-е сутки  
 p2- достоверность различий по ШОКС в группах на 5-е сутки  
 p3- достоверность различий по ШОКС в группах на 10-е сутки

На 5-е сутки лучшие результаты были получены во 2-й группе. Медиана показателя у пациентов, получавших ПВИ фуросемида была ниже на 14,3% ( $p < 0,001$ ). На 10-е сутки лучшее состояние по ШОКС также установлено во 2-й группе. Медиана показателя была ниже на 25,0% ( $p = 0,001$ ).

**Сравнительный анализ уровня NT-proBNP в группах.** Уровень NT-proBNP на 1-м этапе исследования в группах был одинаковым. В 1-й -365,0 (318,5; 397,8) пг/мл, во 2-й - 382,0 (365,0; 403,0) пг/мл. На 2-м этапе произошло снижение показателя в обеих группах, но во 2-й медиана была ниже на 13,4%, чем в 1-й группе ( $p < 0,001$ ).

**Сравнительная оценка продолжительности госпитализации в группах.** Установлено, что койко-день в 1-й группе составил 14 (12; 14) суток, а во 2-й 12 (11; 13). Таким образом, время госпитализации пациентов 2-й группы было меньше на 16,7% ( $p < 0,001$ ).

## **ВЫВОДЫ**

1. Острое повреждение почек развивалось у 29,6% больных с ХБП при развитии острой декомпенсации сердечной недостаточности и в процессе ее терапии. Это осложнение не было связано с исходной стадией хронической болезни почек.

2. Метод оценки СКФ по уровню цистатина С позволил выявить ОПП на ранней стадии в 2,9 раза чаще, чем традиционный метод оценки СКФ по sCr.

3. Пролонгированная внутривенная инфузия фуросемида в комплексе терапии ОДСН, по сравнению с методом однократных болюсных инъекций обеспечила: уменьшение числа ОПП в 2,3 раза и нарушений баланса натрия в 2,3 раза; позволила лучше контролировать темп диуреза за счет сокращения в 1,9 раза числа больных с эпизодами отклонения скорости снижения массы тела от целевых показателей; улучшить результаты лечения по клиническим и лабораторным показателям; сократить продолжительность госпитализации на 16,7%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для выявления острого повреждения почек у больных с ОДСН и ХБП на ранних стадиях, при отсутствии динамики уровня сывороточного креатинина относительно «базального» показателя, необходимо проводить оценку цистатина С, с последующим расчетом СКФ по этому показателю, со сравнением полученного результата с «базальной» СКФ по уровню сывороточного креатинина. Отклонение СКФ<sub>цист</sub> более, чем на 25% указывает на острое повреждение почек. Определение цистатина С рекомендовано пациентам с ОДСН и ХБП при выявлении неизмененного показателя креатинина сыворотки крови и СКФ<sub>кр</sub>, относительно «базального» СКФ<sub>кр</sub>, для ранней диагностики ОПП.

2. Для улучшения результатов лечения больных с ОДСН, за счет снижения числа ОПП, введение фуросемида на начальном этапе терапии рекомендовано проводить методом пролонгированной внутривенной инфузии с начальной скоростью введения препарата 20 мг\час с контролем диуреза. Пролонгированная внутривенная инфузия фуросемида рекомендована всем пациентам с любой стадией ХБП при развитии острого повреждения почек и декомпенсации сердечной недостаточности.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Давыдов, В.В. Динамика состояния функции почек у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в процессе внутривенной терапии фуросемидом / В.В. Давыдов, Е.А. Арехина // Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов -практическому здравоохранению: Материалы 9-й ежегодной науч.-практ. конф. с международ. участием. – Барнаул, 2015. – С. 58-62.
2. Давыдов, В.В. Влияние острого повреждения почек на исходы у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / В.В. Давыдов, Е.Л. Арехина, М.С. Тарасова // CardioСоматика. – 2017. - №4. - С.11-14.
3. Давыдов, В.В. Динамика состояния функции почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / В.В. Давыдов, Е.Л. Арехина // Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии: XII Научно-практическая конференция с международным участием. – Москва, 2017. – С. 11-12.
4. Давыдов, В.В. Связь острого повреждения почек с исходами острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности / В.В. Давыдов, Е.Л. Арехина // Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии: XII науч.-практ. конф. с международ. участием. – Москва, 2017. – С. 21-22.
5. Давыдов, В.В. Роль цистатина С в ранней диагностике прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / В.В. Давыдов, Е.Л. Арехина // Consilium Medicum. 2018. – Т. 20, №12. – С. 30-34.
6. Давыдов, В.В. Роль цистатина С в выявлении острого почечного повреждения при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности / В.В. Давыдов, Е.Л. Арехина, М.С. Тарасова // Скорая медицинская помощь – 2018: Материалы 17-го Всероссийского конгресса (Всероссийской науч.-практ. конф. с международ. участием), посвященного 135-летию со дня рождения академика АМН СССР, профессора И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, 31 мая – 1 июня 2018 года). – СПб., 2018. – С. 13-14.
7. Давыдов, В.В. Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / В.В. Давыдов, Е.Л. Арехина // Российский кардиологический журнал. – 2019. - №3. – С.76-82.
8. Давыдов, В.В. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики / В.В. Давыдов, Е.Л. Арехина // Российский кардиологический журнал. – 2021. - № 26 (1). - С. 180-185.
9. Давыдов, В.В. Влияние активной диуретической терапии на баланс натрия у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / В.В. Давыдов, Е.Л. Арехина // Consilium Medicum. – 2022. - № 24(1). – С. 60–65.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АМКР	антагонисты минералокортикоидных рецепторов
ДИ	доверительный интервал
и АПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
МТ	масса тела
ОБИ	однократная болюсная инъекция
ОДСН	острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОР	относительный риск
ПВИ	продолжительная внутривенная инфузия
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СКФ <sub>кр</sub>	скорость клубочковой фильтрации по креатинину
СКФ <sub>цист</sub>	скорость клубочковой фильтрации по цистатину
СФП	охраненная функция почек
ОПП	ухудшенная функция почек
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ШОКС	шкала оценки клинического состояния
ЭКГ	электрокардиография
NT-proBNP	натрийуретический пептид
RR (relative risk)	относительный риск
sCr	креатинин