

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Алтайский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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)

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Давыдов Владимир Валентинович  
доктор медицинских наук, доцент

Барнаул – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ . . . . .	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	14
1.1 Влияние хронической болезни почек на прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью . . . . .	14
1.2 Механизмы развития острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности . . . . .	21
1.3 Традиционные и новые маркеры хронической болезни почек и острого повреждения почек в клинической практике . . . . .	24
1.4 Методы профилактики острого повреждения почек и прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности . . . . .	29
Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ . . . . .	39
2.1 Общая характеристика больных . . . . .	39
2.2 Исследование динамики функции почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и хронической болезнью почек . . . . .	50
2.3 Контроль уровня натрия . . . . .	53
2.4 Методы лечения и контроля эффективности . . . . .	55
2.5 Оценка течения острой декомпенсации сердечной недостаточности и клинических исходов . . . . .	57
2.6 Методы статистического анализа полученных данных . . . . .	58
Глава 3. ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК . . . . .	60
3.1 Диагностика острого повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек С2 . . . . .	60
3.2 Диагностика острого повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек С3а . . . . .	66

3.3 Диагностика острого повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек С3б . . . . .	70
3.4 Диагностика острого повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек С4 . . . . .	75
3.5 Влияние стадии хронической болезни почек на вероятность развития острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности . . . . .	77
3.6 Сравнительная оценка диагностики острого повреждения почек по уровню цистатина С и креатинина сыворотки у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности . . . . .	80
Глава 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ РАЗНЫХ СПОСОБОВ ВВЕДЕНИЯ ФУРОСЕМИДА В ГРУППАХ . . . . .	85
4.1 Сравнительная оценка числа острого повреждения почек в группах . . . . .	85
4.2 Сравнительная оценка диуретического эффекта в группах . . . . .	91
4.3 Сравнительная оценка баланса натрия в группах . . . . .	96
4.4 Сравнительная оценка течения острой декомпенсации сердечной недостаточности в группах по показателю ШОКС, уровню NT-proBNP . . . . .	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .	106
ВЫВОДЫ . . . . .	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ . . . . .	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	119

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Данные российских и зарубежных эпидемиологических исследований показали, что распространение хронической сердечной недостаточности (ХСН) в общей популяции составляет 7% [1, 64, 178]. Среди важнейших задач современной системы здравоохранения, одной из главных, является повышение продолжительности и качества жизни у больных с ХСН [50, 61]. Ежегодно наблюдается прирост зарегистрированных случаев острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДСН) [120]. У большинства этих пациентов диагностирована сопутствующая хроническая болезнь почек (ХБП) [57,133, 162]. Установлено, что тяжесть клинического течения ХСН и прогноз связаны не только с показателем фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), но и с наличием сопутствующей ХБП [14, 24, 37]. Сочетание этих заболеваний, или кардиоренальный синдром 1-го или 2-го типа [35, 56, 58], повышает количество госпитализаций по поводу ОДСН, ухудшает ее течение и клинические исходы и увеличивает показатель смертности у данной категории пациентов [6, 39, 84, 196]. Прогрессирование ХБП при ОДСН установлено в 20 - 60% случаев [62,159,160]. Выявлена прямая зависимость более высоких показателей смертности у больных с нарушением функции почек, по сравнению с пациентами, у которых ОДСН протекала на фоне их стабильной функции [30, 83, 194]. Ранняя диагностика острого повреждения почек (ОПП) повышала качество курации больных, улучшала течение заболевания и клинические исходы за счет начала лечения в оптимальные сроки [47, 125]. Традиционным методом диагностики ОПП является повышение креатинина сыворотки крови на  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) или его увеличение более чем в 1,5 раза от исходного (если установлено или предполагается, что это произошло в течение предыдущих 7 дней) в течение 48 часов, а также снижение объема мочи менее 0,5 мл/кг/час за 6 часов [40,143,144], что отражает снижение скорости клубочковой фильтрации. Исследование уровня сывороточного

креатинина не всегда позволяет выявить ОПП на ранних стадиях, поэтому необходим поиск и внедрение в клиническую практику новых биомаркеров, а также оценка их качества [80, 103]. Одним из таких веществ является цистатин С [53, 77, 112, 170]. При этом, ряд исследователей, не смогли установить его преимущество, по сравнению с сывороточным креатинином, в диагностике стадий ХБП и ее прогрессирования [95, 96, 100].

Ведущую роль в комплексе терапии ОДСН играют петлевые диуретики [3, 66, 177]. Это связано с тем, что наиболее частая причина госпитализации - признаки и симптомы объемной перегрузки [7, 59]. Одной из причин острого повреждения почек, во время лечения, названа агрессивная противоотечная терапия [160]. Побочные эффекты петлевых диуретиков установлены у пациентов с ОДСН. К ним относятся нейрогуморальная активация и уменьшение объема циркулирующей крови, приводящие к вазоконстрикции в сосудах почек, значительному уменьшению в них объёма кровотока, дальнейшему возникновению хронической ишемии со снижением функциональных способностей почечных клубочков [58, 104, 109, 161, 168]. Этим явлениям также способствуют электролитные нарушения, спровоцированные указанными препаратами [27, 164, 182]. Снижение эффективности диуретиков при ОДСН часто требует увеличения их дозы, что в свою очередь коррелирует с повреждением почек и увеличением смертности [102, 108]. Поскольку установлена зависимость сердечно-сосудистого риска с развитием ухудшения функции почек при ОДСН, профилактика осложнений терапии петлевыми диуретиками имеет большое клиническое значение [194]. Такой подход соответствует современному запросу общества и системы здравоохранения к постоянному повышению качества, безопасности, результативности медицинских вмешательств и оптимизации клинико-экономической эффективности лечения [48]. Методом возможной профилактики осложнений применения петлевых диуретиков может быть изменение способа введения лекарственных препаратов. В современных клинических рекомендациях по лечению ОДСН предлагается заменить однократные болюсные инъекции (ОБИ) фуросемида на пролонгированную внутривенную инфузию (ПВИ) указанного препарата. Эти

рекомендации, по введению лекарственного препарата, связаны с отдельными сообщениями о том, что для одной и той же лечебной дозы фуросемида, ПВИ обеспечивала лучший диуретический эффект, чем струйные инъекции, следовательно, позволяла снизить рефрактерность к препарату [59]. Исследования, посвященные выбору способа введения препарата при ОДСН, немногочисленны и их результаты неоднозначны [113, 142]. В связи с вышеизложенным является актуальным изучить возможности ранней диагностики ОПП с помощью цистатина С и провести сравнительную оценку влияния разных способов введения фуросемида, в комплексе терапии ОДСН, на функцию почек и течение заболевания.

### **Степень разработанности темы исследования**

Хотя фуросемид имеет длительную историю применения в лечении пациентов, оптимальный метод введения, режимы дозирования препарата и вероятность развития осложнений на настоящий момент изучены недостаточно [8,94]. Это относится и к пациентам с кардиоренальным синдромом. Крайне ограниченным является высокий уровень доказательности рекомендаций по терапии пациентов с кардиоренальным синдромом. [83,135]. Методы снижения влияния побочных эффектов фуросемида на почки при ОДСН также мало разработаны. По данным немногочисленных исследований, ПВИ фуросемида позволяет обеспечить преимущество темпов дегидратации, по сравнению с ОБИ [101, 113, 126, 147]. Это косвенно отражает его способность в меньшей степени провоцировать развитие побочных эффектов, которые приводят к ишемии и дальнейшему снижению функциональных способностей почечных клубочков. Существует противоположная точка зрения, указывающая, в том числе, на возможность развития осложнений со стороны почек после применения данного метода [158, 191]. Недостаточное понимание вопроса требует дальнейшего изучения. Нет данных о влиянии разных способов введения препарата на функцию почек с учетом стадии ХБП у пациента. Не установлено, как часто ОДСН являлась

причиной ОПП, а в каких случаях оно развивалось во время терапии заболевания. Литературные данные по количеству этого осложнения имеют большой размах, что связано с отсутствием единого подхода к его изучению. В том числе, не учитывались исходное состояние почек, этиология дисфункции, исходы. Несмотря на большое внимание к цистатину С, как маркеру повреждения почек, в настоящее время не предложена методика его ранней диагностики у больных с ОДСН, поскольку невозможно оценить динамику этого показателя при поступлении в стационар относительно его исходного уровня. Это связано с тем, что исследование цистатина С не входит в комплекс обязательных обследований при диспансерном наблюдении пациентов с ОДСН и ХБП, поэтому его исходный уровень неизвестен. Отсутствует сравнительный анализ его диагностических возможностей, для ранней диагностики ОПП, с традиционным методом контроля динамики СКФ по креатинину у пациентов с ОДСН. Не установлена категория пациентов с ОДСН и ХБП, которым экономически целесообразно проведение исследования уровня цистатина С. Оценка качества дегидратации разных способов введения фуросемида, как правило, не отражала количество эпизодов избыточной или недостаточной скорости коррекции перегрузки объемом во время терапии, их связь с состоянием функции почек. Нет информации о влиянии разных способов введения препарата на уровень натрия плазмы крови при его догоспитальных и госпитальных нарушениях. В доступной литературе не отражена сравнительная оценка течения ОДСН и клинических исходов у пациентов, получавших фуросемид разными способами.

Данная диссертационная работа направлена на решение части проблем, возникающих при оказании медицинской помощи больным с ОДСН, 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**

1. Получены новые данные о количестве острого повреждения почек у пациентов с разными стадиями ХБП при развитии ОДСН.

2. Определено, что частота острого повреждения почек у больных с ОДСН не зависит от исходной стадии ХБП.

3. Показаны преимущества использования цистатина С для ранней диагностики ОПП, по сравнению с традиционным биомаркером функции почек sCr, у больных с ХБП при развитии ОДСН.

4. Выявлена связь ухудшения функции почек с эпизодами неудовлетворительных темпов диуреза и значение этих эпизодов в нарушении баланса натрия в ходе терапии заболевания.

5. Получены новые данные о влиянии разных способов введения фуросемида в комплексной терапии ОДСН на состояние функции почек и эффективность коррекции перегрузки объемом.

6. Изучено влияние разных способов введения фуросемида в комплексной терапии на течение ОДСН и частоту гипонатриемии у данной категории пациентов.

7. Установлено снижение числа случаев острого повреждения почек после применения, на начальном этапе терапии, пролонгированной внутривенной инфузии фуросемида по сравнению с методом однократных болюсных инъекций.

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

Теоретическая значимость исследования определяется расширением представления о динамике функции почек, у пациентов с ОДСН и разными стадиями ХБП, при оценке СКФ с помощью различных биомаркеров. Установлено, что контроль СКФ с помощью цистатина С, позволяет выявить ОПП у пациентов с ОДСН и ХБП на ранних стадиях, а изменение уровня sCr сопровождает этот процесс позднее. Выявлены взаимосвязи ОПП с эпизодами неудовлетворительных темпов диуреза и связь этих эпизодов с нарушением баланса натрия. Данные, полученные при изучении функции почек, темпа дегидратации, уровня натрия плазмы, течения заболевания, позволяют обосновать преимущества применения пролонгированной внутривенной инфузии фуросемида в комплексе терапии ОДСН.

Практическая значимость исследования заключается в:

- разработке способа ранней диагностики ОПП по динамике уровня цистатина С сыворотки у пациентов с неизвестным исходным уровнем этого показателя;
- определении категории пациентов, которым для ранней диагностики ОПП необходимо проводить исследование уровня цистатина С сыворотки;
- повышении качества медицинской помощи больным ОДСН за счет ранней диагностики и снижения числа ОПП путем применения способа пролонгированной внутривенной инфузии фуросемида в комплексе терапии заболевания. Установлено, что этот способ позволяет в большей степени контролировать темп диуреза и уровень натрия плазмы. Сохранение стабильной функции почек улучшает течение ОДСН по клиническим и лабораторным показателям, сокращает время госпитализации.

## **Методология и методы исследования**

Методика данной научной работы опирается на исследования российских и иностранных авторов, посвященных ХСН, ОДСН, ХБП, КРС и клинической фармакологии препаратов группы диуретиков. В ходе проведенного исследования были решены поставленные задачи методами клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов с ОДСН в возрасте от 64 до 88 лет на базе КГБУЗ «Городская больница № 8, г. Барнаул» в период 2015 -2018 гг. В исследование включено всего 125 пациентов с ОДСН. Предмет исследования: СКФ по уровню цистатина С и sCr; уровень натрия плазмы; темп дегидратации по учету суточного количества мочи и контролю массы тела; клиническое течение ОДСН по: ШОКС, уровню NT-proBNP, времени пребывания пациента в стационаре. Использовались общенаучные (анализ данных) и частные научные (общеклинические, лабораторные, инструментальные, статистические) методы исследования. Полученные в ходе обследования результаты, подверглись обработке в программе STATISTICA 10. Выводы сформулированы в соответствии с данными результатов статистического анализа. Вышесказанное является свидетельством высокой достоверности сделанных выводов, изложенных в диссертационной работе.

### **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 проанализированных данных и обоснованность результатов обусловлена достаточным размером изучаемой в работе выборки, а также тем, что использовались современные методы статистической обработки. Лабораторные и инструментальные методы проводимых исследований соответствуют новейшим технологиям современной медицины. Личное участие исследователя диссертационной работы в сборе, систематизации, анализе изучаемого материала указывает на подлинность выводов. Первичная документация и полученные материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными.

Результаты проведенного исследования были 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 конференция (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, 2017); 17-м Всероссийском конгресса (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», посвященная 120-летию службы скорой медицинской помощи в России (Санкт-Петербург, 2019).

## **Публикации**

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».

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы были 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 терапевтических отделений КГБУЗ «Городская больница №8, г. Барнаул».

## **Личный вклад автора**

Разработка концепции обследования пациентов, курация больных 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 источников (71 русский и 127 иностранных).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Влияние хронической болезни почек на прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью

Одной из главных и важнейших задач современной системы здравоохранения является повышение продолжительности и качества жизни у больных с ХСН [50,61]. Данные российских и зарубежных эпидемиологических исследований показали, что распространение ХСН в общей популяции составило 7% [1, 64, 178]. Ежегодно наблюдался прирост зарегистрированных случаев указанного заболевания [120]. Причинами этого признаны, в том числе, увеличение продолжительности жизни больных с ишемической болезнью сердца и высокая распространенность факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в современном постиндустриальном обществе [31, 36, 54]. Больные страдающие ХСН имеют плохой прогноз даже при оптимальной медикаментозной терапии [72,73]. У 50% этих пациентов диагностирована сопутствующая ХБП [57, 133,162]. Глобальная некоммерческая организация, разрабатывающая и внедряющая научно обоснованные клинические рекомендации по лечению заболеваний почек, KDIGO указала на постоянный рост количества случаев ХБП у больных ХСН. Эксперты KDIGO пришли к выводу, что более глубокое понимание взаимосвязи между этими двумя состояниями - необходимое условие для разработки оптимальных стратегий их выявления, профилактики, диагностики и лечения [130]. Установлено, что тяжесть клинического течения ХСН связана не только с показателем фракции выброса ЛЖ, но и с наличием сопутствующей ХБП [14,24,37]. Коморбидность этих заболеваний повышала количество госпитализаций пациентов по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) и увеличивала показатель смертности у данной категории пациентов [6, 39, 84, 196]. Также наблюдалась более высокая частота крупных кровотечений, ишемического инсульта, внутричерепных кровоизлияний и смерти от всех причин у пациентов. Эти данные получены при изучении указанных событий в течение 5 лет у 43 199

пациентов с ХСН, включенных в датские национальные регистры [173]. Нарушение функции почек, сопровождающее течение ХСН, определяется как кардиоренальный синдром (КРС) [35, 124]. С учетом существующего консенсуса КРС представляет собой расстройство функции сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция в одном из органов приводит к возникновению острой или хронической дисфункции в другом [80]. В настоящее время выделены 5 типов КРС в зависимости от того, какой орган был поражен первично и какой процесс (острый, хронический или системный) был причиной поражения первичного органа [35,51]. У пациентов, имеющих ХСН могут развиваться два вида КРС. Длительное функционирование организма, при сохраняющемся пониженном сердечном выбросе, может приводить к формированию и прогрессированию КРС 2-го типа, т.е. ХБП. ОДСН может провоцировать КРС 1-го типа, или развитие острого повреждение почек (ОПП) с дальнейшим возникновением или прогрессированием ХБП [56,58]. Критерием диагноза ХБП являлось наличие одного или более маркеров повреждения почек в течение 5 месяцев и более, независимо от величины СКФ, и/или значение СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 5 месяцев и более, независимо от определения маркеров повреждения почек [40]. Возникновение ОПП, согласно современным клиническим рекомендациями, необходимо диагностировать при наличии хотя бы 1 из 3 критериев: 1) повышении sCr на  $>26,5$  мкмоль/л в течение 48 часов; 2) повышении sCr в 1,5 раза в течение 7 дней; 3) снижении диуреза  $<0,5$  мл/кг/ч за 6 часов [40,143,144]. Прогрессированием ХБП (ПХБП), в соответствии с современными рекомендациями KDIGO – 2012, считается снижение СКФ, которое переводит состояние пациента в более тяжелую стадию заболевания.

В связи с тем, что КРС 1-го типа ассоциировался с неблагоприятными клиническими исходами, многие современные исследования посвящены разработке методов прогнозирования этого осложнения [23]. Оценка факторов риска, распространенности ОПП и его прогностического значения у 141 пациента с ОДСН, имевших сниженную ФВ ЛЖ, установила, что предикторами осложнения

были: СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, протеинурия более 30 мг/л и возраст более 75 лет. В течение 3 лет наблюдения на фоне общей смертности, которая составила 24,8%, выявлена прямая зависимость развития ОПП с неблагоприятным прогнозом у данной категории пациентов [151]. В исследование, направленное на разработку и валидацию индивидуализированной прогностической номограммы риска развития этого осложнения у пациентов с ОДСН, были включены 1235 пациентов. ОПП выявлено у 31,7%. С помощью методов одномерного и многомерного анализа была разработана номограмма, которая позволяла с хорошей точностью прогнозировать индивидуальный риск его развития [159]. Распространенность и прогностическая роль ХБП, ее связь с развитием при разных типах ХСН изучена недостаточно. Несмотря на очевидный патогенетический механизм формирования ХБП у пациентов со значительно сниженной ФВ ЛЖ (гипоперфузия почек), и отсутствие такого механизма у пациентов, имевших сохраненную ФВ ЛЖ, процентное соотношение количества случаев ХБП при различных типах ХСН было одинаково высоким [79, 188]. Точное значение развития ухудшения функции почек в период эпизодов ОДСН в настоящее время обсуждается. Литературные источники указали, что их количество у этой категории пациентов составляло от 20 до 60% [62, 160]. Такая разница количества исходов, указанная в разных исследованиях, могла быть связана с изучением неоднородных популяций пациентов. Не учитывались исходная функция почек и сердца, критерии определения ОПП, этиология дисфункции почек. Не все исследователи отражали, было ли ОПП преходящим, или его результатом стало прогрессирование ХБП. Многочисленные литературные источники подтверждают прямую связь возникновения более высоких показателей смертности у больных с коморбидностью, по сравнению с больными, у которых течение ХСН не сочеталось с нарушением функции почек [30]. Причины худших исходов и более тяжелого течения ХСН являлись предметом изучения современных исследований. К одной из таких причин отнесена повышенная задержка жидкости у пациентов с кардиоренальным синдромом, по сравнению с пациентами без выраженных нарушений функции почек. Перегрузка объемом сопровождалась развитием

венозной гипертензии и повышением внутрибрюшного давления. Развивающиеся патофизиологические сдвиги приводили к более частому, тяжелому развитию ОДСН и к худшим исходам течения заболевания [94]. У пациентов с ХСН установлено повышение внутрибрюшного давления не только при наличии асцита, но и без его видимых признаков. Этот механизм патогенеза играет важную роль в возникновении нарушений перфузии внутренних органов, в том числе и почек [141]. При отсутствии проявлений асцита причинами возникновения высокого внутрибрюшного давления, чаще всего, являлись венозная застой и венозная гипертензия. Такие проявления ХСН приводят к увеличению объема циркулирующей крови в венозном сосудистом русле и выраженному уменьшению внутрибрюшного артериального кровотока, указанные изменения способствовали возникновению и развитию полиорганной недостаточности [98]. При проведении экспериментальных лабораторных исследований на животных было установлено, что при создании модели ХСН произошло повышение внутрибрюшного давления. Повышение внутрибрюшного давления на 10 мм. рт. ст. и более может приводить к значительному снижению мочевого потока, выведению натрия с мочой, уменьшению СКФ и показателей перфузии в почках [163].

Нарушение функции почек приводит к изменениям баланса электролитов крови: кальция, магния и калия [17]. Большое внимание для изучения причин неблагоприятных исходов, при разных типах кардиоренальных синдромов, уделяется дискалиемии. Причинами нарушения уровня калия, дискалиемии, кроме патофизиологических сдвигов, могло быть и проводимое лечение заболевания. Изменения уровня калия в плазме крови выявляются при используемой терапии диуретиками в комплексе лечения. При проведении оценки уровня калия в популяции среди больных ХСН была выявлена гиперкалиемия в 11,2% случаев, в 28,0% случаев гипокалиемия [181]. Калий является наиболее распространенным катионом, имеющимся во внутриклеточной жидкости организма, который играет жизненно важную роль в сохранении нормального функционирования возбудимых клеток, в том числе и кардиомиоцитов [12]. Соотношение уровня электролитов во

внутриклеточном и внеклеточном пространствах формируют потенциал действия кардиомиоцитов. Снижение сердечного выброса, при развитии гипокалиемии, происходит по причине нарушения формирования потенциала действия в клетках миокарда, что при возрастающей постнагрузке, за счет увеличения объема циркулирующей крови, приводит к появлению симптомов ОДСН. Указанные изменения увеличивают риск возникновения неблагоприятного исхода [164, 182]. ХБП является значимой причиной нарушения гомеостаза калия [186]. При проведении исследования уровня электролитов гипокалиемия выявлялась у большого количества пациентов с ХСН, а также у значительного количества пациентов с сочетанием ХСН и ХБП [150]. Изучается роль хронической гипокалиемии, как причины прогрессивного течения ХСН и развития ОДСН. Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что при моделировании снижения уровня внеклеточного калия с 5 ммоль/л до 2,7 ммоль/л значительно нарушался процесс образования потенциала действия кардиомиоцитов, который вызван реактивацией тока натрия и перенасыщением клеток кальцием. Описанные явления вызывали гиперполяризацию мембран, повышали генерацию спонтанных волн и более раннюю постдеполяризацию. Это состояние мембраны клеток миокарда, вызванное гипокалиемией, часто сопоставляли с развитием нарушений сердечного ритма, потому что уровень внеклеточного калия сыворотки крови ниже 3,5 ммоль/л определялся у большого числа пациентов с пароксизмами фибрилляции предсердий и желудочков [136]. Проведенные исследования на экспериментальных животных по ремоделированию сердца, которое характерно для изменений при ХСН, показало, что сочетание гипокалиемии и увеличения постнагрузки способствовало развитию летальных аритмий. Проведенные исследования помогли лучше понимать электрофизиологический субстрат возникновения ОДСН и внезапной сердечной смерти [140]. В клинической практике удавалось предупреждать рецидивы желудочковой тахикардии с эпизодами клинической смерти на фоне хронической гипокалиемии у пациентов с эндокринными и генетическими заболеваниями, при условии коррекции и строгого контроля уровня внеклеточного калия [75, 87, 124,

179]. При анализе полученных данных трех рандомизированных клинических исследований, которые были включены в базу данных INDANA, за 3620 больными с гипертонической болезнью в возрасте старше 70 лет, проводимые в течение 4,5 лет, дали возможность установить комплексное влияние уровня калия в сыворотке крови и изменений функции почек на возникновение внезапной сердечной смерти. Полученные данные были проанализированы с помощью Байесовского метода прогнозирования, что показало достоверно высокую вероятность развития внезапной сердечной смерти при гиперкалиемии ( $>5,0$  ммоль/л), а также гипокалиемии ( $<3,5$  ммоль/л) коморбидной с ХБП. При этом установлено, что ХБП увеличивает вероятность развития трагического события независимо от уровня калия в сыворотке крови [99]. Проведено масштабное исследование, которое выявило прямую зависимость связи уровня калия плазмы крови и смертности у пациентов от 50 лет и более старшего возраста. Наблюдение продолжалось 18 месяцев. Количество включенных в исследование составило 911 698 человек, в том числе пациенты: не имеющие грубой соматической патологии, больные с ХСН, ХБП, сахарным диабетом и комбинацией этих нозологий. Исследование проводилось с помощью кубического сплайнового регрессионного анализа в общей популяции, контрольной группе, а также в группах ХСН, ХБП, сахарного диабета и комбинированной когорте. Установлено, что среди всех исследуемых 27,6% имели калий  $<4,0$  мэкв/л, а 5,7% имели значение калия  $\geq 5,0$  мэкв/л. Наибольшее количество дискалиемий было установлено в группах ХСН, ХБП, сахарного диабета и при комбинации патологий. Во всех исследуемых группах была отмечена U-образная ассоциация между калием сыворотки крови и смертностью. Получены достоверные данные, что наиболее низкие показатели смертности от любых причин (1,2%) были установлены в контрольной группе (исследуемые без грубой патологии) с показателями калия сыворотки крови от 4,0 до  $<5,0$  мэкв/л. Показатели смертности от любых причин у пациентов с уровнем калия сыворотки крови в пределах 3,9 - 2,5 мэкв/л и 5,1 - 8,0 мэкв/л были достоверно выше. У пациентов с ХСН смертность составляла 22%, с ХБП - 16,6%, при наличии сахарного диабета - 6,6%. В объединенной когорте исследуемых

смертность составила 29,7%. Более высокие показатели смертности были отмечены у лиц в возрасте старше 65 лет [78].

Установлено, что рутинное применение диуретиков, и в последствие их применения нейрогуморальная активация, нередко приводили к развитию электролитных нарушений у больных с ОДСН [3]. В том числе, нарушение баланса натрия. Среди больных, госпитализированных с ОДСН, при поступлении в стационар гипонатриемия была выявлена в 13 - 16 % [102]. При выявлении нормального показателя натрия, определенного в первые дни госпитализации, установлено, что его уровень, на фоне течения заболевания и применения активной мочегонной терапии, снижался в 17% случаев [135]. Гипонатриемия сочеталась с более длительными сроками госпитализации, увеличением экономических затрат на лечение пациентов и дальнейшим ухудшением прогноза [94]. Агрессивная противоотечная терапия часто является причиной развития такого осложнения, как гипонатриемия [27]. При изучении современных руководств по кардиологии, отмечены рекомендации о необходимости проводить активную диуретическую терапию у больных с ОДСН с большой осторожностью, под строгим контролем уровня электролитов сыворотки крови [137].

Прогноз больных с ХСН связан с показателем частоты госпитализаций по поводу развития ОДСН и по другим причинам [127]. Повторные госпитализации в течение 30 дней после перенесенной ОДСН - важнейший показатель оценки качества медицинской помощи [30, 129]. При наблюдении в течение длительного времени за 27 366 пациентами с коморбидной ХСН и ХБП было установлено, что в первый год наблюдения пациенты с ХБП на поздних стадиях развития заболевания имели большее количество госпитализаций по всем причинам. В последующие годы наблюдения за пациентами с ранними стадиями ХБП, при прогрессировании нарушения функции почек, этот показатель увеличивался [128]. Оценка смертности в пределах большой популяции пациентов с ХСН (3791 участник) продемонстрировала зависимость этих показателей от СКФ и уровня белка в моче. При повышении выделения белка с мочой более 30 мг/сутки, у

пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, оказался более высокий риск прогрессирования ХБП и смерти [85]. Поперечное проспективное исследование влияния ХБП на смертность от всех причин у 1639 британских мужчин, в возрасте старше 70 лет за 5-летний период наблюдения, позволило установить связь заболевания с маркерами сосудистого риска и со смертностью от любых причин и возникающих сердечно-сосудистых заболеваний. Относительный риск смерти у мужчин с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с мужчинами, имеющими СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, составил 1,67 (1,35-2,23) [96]. Выявленная зависимость показателей госпитализации по поводу всех причин и смертности у пациентов с ХСН от состояния функции почек позволили сформулировать один из приоритетов общественного здравоохранения: профилактика и лечение ХСН заключается в профилактике прогрессирования ХБП и наоборот.

## **1.2 Механизмы развития острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности**

Патофизиология снижения функции почек при ХСН и ОДСН сложна, многофакторна и динамична. Выявление механизмов развития ОПП и прогрессирования ХБП, у данной категории пациентов, могло бы позволить разработать целенаправленные фармакологические и нефармакологические методы его профилактики и лечения, что послужило бы улучшению качества жизни и прогноза при ХСН [146]. В процессе инициации, развития, эволюции и прогрессирования повреждения почек у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями сердца участвуют несколько патофизиологических процессов. Установлено, что комплекс причин формирования ХБП у пациентов в сочетании с ХСН состоит из: нарушения гемодинамики, активации нейрогуморальных систем, развития эндотелиальной дисфункции сосудов почечных клубочков, возникновения окислительного стресса и воспалительной реакции, атеросклероза, микроэмболизации и других патофизиологических механизмов [20, 92]. Отдельной

причиной выделяли ятрогенные поражения почек у пациентов в дебюте кардиологического заболевания, завершившегося развитием ХСН. В том числе нефротоксическое действие препаратов для контрастирования сосудов при проведении коронарографии [25].

Нарушения гемодинамики, влияющие на развитие и прогрессирование ХБП у пациентов с ХСН, по данным современных исследователей, складывались из двух компонентов: низкого сердечного выброса (СВ) и развития венозного застоя с повышением центрального венозного давления. Неадекватный СВ провоцировал снижение почечного кровотока, гипоксию, ишемию, повреждение почек и снижение их функциональной способности [82, 93]. Венозный застой и его последствие - повышенное центральное венозное давление (ЦВД), являются значимой причиной возникновения ХБП, когда у пациентов определяются сохраненные параметры фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [89]. Вышеуказанные нарушения приводили к понижению фильтрационного давления в капиллярах клубочков и, как следствие этого, снижению СКФ. В связи с увеличением ЦВД происходило перерастяжение венул, окружающих дистальные отделы нефронов, и последующая компрессия канальцев. При возникновении повышения давления в почечных канальцах, из-за их компрессии, происходило обратное поступление фильтрата в интерстиций почек и, как следствие, задержка жидкости в организме больного с дальнейшим повышением ЦВД. Выраженный венозный застой является причиной гипоксии интерстиция почек, воспаления и повреждения нефронов, что имеет проявления в виде снижения СКФ и протеинурии [33]. Увеличение ЦВД у пациентов с ХСН формировало повышение внутрибрюшного давления. Это служило еще одной гемодинамической причиной развития ХБП [91]. Проводимые исследования на здоровых добровольцах помогли сделать вывод, что при повышении внутрибрюшного давления более чем на 20 мм рт ст очень значительно снижалась СКФ, это было объяснено сдавлением почечных вен и паренхимы органа извне. В следствие таких изменений определялось снижение фильтрационного давления и СКФ почек [152]. При формировании модели ХСН у

лабораторных животных, путем длительного увеличения объема циркулирующей крови, определено, что через 21 неделю эксперимента, отмечалось снижение почечного кровотока, экскреции натрия, выработки мочи и развивалась протеинурия [145]. Все эти исследования показали, что значение повышенного ЦВД в развитии ХБП при ХСН превосходило значение снижения системного артериального давления и СВ [86].

Одним из важных звеньев, в формировании патогенеза изменения функции почек при ХСН, являлись изменение активности нейроэндокринных механизмов. Активация ренин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем приводила к сужению сосудов в почках, значительному уменьшению объёма кровотока в органе, возникновению хронической ишемии с дальнейшим снижением функциональных способностей почечных клубочков [58, 104, 161]. Гемодинамические сдвиги и активация нейроэндокринных механизмов приводили к развитию субклинического воспаления почек. Установлено, что при сравнительной оценке таких маркеров воспаления, как липополисахарид-связывающий белок, интерлейкины и количество активированных моноцитов у пациентов с прогрессированием ХБП на фоне ОДСН и у пациентов с терминальной стадией заболевания почек степень выраженности системного воспаления одинакова [185]. Низкодифференцированное системное воспаление, которое наблюдалось у больных с ХБП и часто прогрессировало при ОДСН, ассоциировалось с повышенной распространенностью, тяжестью и прогрессированием сосудистой кальцификации. Это воспаление являлось независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [132, 184]. Установлено, что изменение уровня таких маркеров интерстициального воспаления как интерлейкин-18, интерлейкин 1б, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин и молекула повреждения почек-1, достоверно коррелировали у пациентов ХБП с традиционным маркером повреждения почек - нарушением 24-часовой экскреции мочевой кислоты с мочой [189]. В научных исследованиях, проведенных в последние годы, отмечена значимая роль

эндотелиальной дисфункции, развивающейся в результате высокого уровня маркеров воспаления и окислительного стресса у больных ХСН в развитии кардиоренального синдрома 2-го типа [16, 198].

Вместе с сочетанием поражения почек и сердца имело место повреждение эндотелия сосудов органов с последующим изменением нормального иммунологического баланса и неспецифических механизмов защиты организма. Это выражалось, в том числе, чрезмерной экспрессией цитокинов и хемокинов, повышением миграции нейтрофилов, что являлось причиной прогрессирования эндотелиальной дисфункции и индуцировало отдаленную органную дисфункцию [121, 154].

При анализе многочисленных данных установлена прямая связь между наличием ХБП и прогрессированием ХСН. Доказано, что нарушение функции почек может оказывать неблагоприятное влияние на сердечную функцию [174]. Дисфункция почек способствует задержке жидкости в организме, изменению кислотно-щелочного равновесия и электролитного баланса. Задержка жидкости увеличивает нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Изменение баланса электролитов (калия, натрия, кальция, магния) нарушает формирование потенциала действия миокардиоцитов и способствует развитию метаболического ацидоза, при котором снижается чувствительность бета адрено-рецепторов к эндогенным катехоламинам. Этот комплекс причин подавляет инотропную функцию сердца, способствует развитию ОДСН и ухудшает прогноз пациентов [45, 90].

### **1.3 Традиционные и новые маркеры хронической болезни почек и острого повреждения почек в клинической практике**

Важность выявления изменения состояния функции почек у пациентов с ХСН сегодня не подвергается сомнению [51]. Это относится как к диагностике

ОПП при развитии ОДСН, так и к прогрессированию ХБП. Оценка состояния функции почек позволяла прогнозировать течение ХСН и служила показателем качества терапии. Традиционными маркерами функционального состояния почек являлись показатели уровня креатинина плазмы и белка в моче [40, 143,144]. Показатель креатинина позволял проводить расчет СКФ, что являлось необходимым условием контроля функционального состояния почек. Наиболее распространенной, современной и точной формулой расчета СКФ, рекомендованной международными и национальными некоммерческими сообществами врачей, являлась формула СКD-EPI. Использование показателя креатинина для оценки функции почек связано с тем, что это самый доступный метод в клинической практике. К другим традиционным методам относилась оценка фракционной экскреции мочевины и натрия. Надежность метода доказана во время проведения 4-х летнего проспективного обсервационного исследования у значительного количества больных с кардиоренальным синдромом 1-го типа при олигурических и при неолигурических состояниях, в том числе у пациентов на инотропной поддержке [197]. Важность и значимость традиционных методов не подвергалась сомнению. В то же время медицинским сообществом признан тот факт, что традиционные маркеры, такие как сывороточный креатинин, часто задерживали диагностику ОПП и прогрессирование ХБП. Подчеркивалась необходимость оценки качества существующих биомаркеров состояния функции почек и поиска новых [80]. Потребность связана с тем, что очевидные изменения сывороточного креатинина могли наблюдаться только через 48 - 72 часа после инсульта почек. Это задерживало раннюю диагностику ОПП и КРС. Благодаря ранней диагностике можно ожидать повышение качества курации пациентов и их исходов за счет начала лечения в оптимальные сроки [47, 125]. Выявление новых биомаркеров позволяло охарактеризовать различные аспекты кардиоренального синдрома на основе его патофизиологии, разработать передовые диагностические стратегии, которые помогали в точном определении клинического фенотипа, прогноза, определения оптимальных медицинских методов лечения, уменьшении количества ОДСН и снижении связанной с ней смертности [34, 169]. Поиск

эндогенного вещества, которое послужило бы надежным показателем оценки состояния функции почек, развития ОПП и ХБП имеет важное значение для современной клинической практики. К этой категории эндогенных веществ отнесены: нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), молекула повреждения почек (KIM-1), интерлейкин-18, печеночный протеин (L-FABP) [55, 56, 157]. Ряд исследований указали на бета-галактозид-связывающий протеин галектин-3 в качестве индикаторного фактора при диагностике ХБП, который при совместном использовании с названными эндогенными биомаркерами значительно повышал точность диагностики стадии заболевания [32, 106]. Многие исследователи указали на цистатин С, как на один из самых перспективных биомаркеров для решения этой задачи [53]. Цистатин С - это негликозилированный белок из семейства ингибиторов цистеинпротеиназы, который с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра. Этот белок находится во всех биологических жидкостях организма, имеет низкую молекулярную массу, благодаря чему фильтруется через мембрану клубочков почек и не секретируется проксимальными почечными канальцами [11]. При нормальных условиях сывороточный уровень цистатина С обусловлен двумя причинами: скоростью синтеза и скоростью выведения. Скорость его синтеза является постоянной величиной и не зависит от возраста, пола, веса. Скорость выведения вещества из организма также постоянна и определяется преимущественно функцией почек. При патологии почек его уровень в крови повышался. Чем тяжелее ренальная патология, тем ниже скорость фильтрации цистатина С и выше его уровень в крови. Референсные значения в плазме: у лиц в возрасте от 17 до 65 лет: 0,5–1,0 мг/л; в возрасте старше 65 лет: 0,9–3,4 мг/л [69]. Используя показатель уровня цистатина С, рассчитывали СКФ, применив уравнение Хоука [22]. Преимущество использования уровней sCr и цистатина С, их достоверность и достоверность формул, отражающих реальную функцию почек, является предметом споров. Многочисленные исследования направлены на проведение сравнительного анализа значения показателей уровня sCr и цистатина С сыворотки для качества определения состояния функции почек. Хотя

большинство исследователей указывали на преимущества цистатина С, как биомаркера, который более точно показывал эти изменения, однозначного ответа в этом вопросе не получено. В проспективном исследовании, предметом которого послужили 1639 британских мужчин в возрасте 71-92 лет, период наблюдения за которыми составил в среднем 5 лет, была проведена сравнительная оценка СКФ на основе двух показателей: sCr и цистатина С сыворотки. В результате исследования распространенность ХБП была одинаковой при оценке СКФ по этим двум показателям [96]. Сравнительная оценка значений СКФ по формуле СКD-EPI, у 6287 больных ХБП и 679 здоровых в Китае по уровню этих же двух показателей в плазме крови, также показала одинаковую эффективность диагностики нарушения функции почек. При этом использование этих же биомаркеров в других формулах расчета было менее точным [100]. Исследование 882 пациентов с различными клиническими ситуациями в широком диапазоне СКФ (от 4,2 до 173,7 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) поставило задачей оценить качество различных формул расчета на основе цистатина С и/или sCr при определении стадий ХБП. В ходе исследования преимущества применения формул на основе цистатина С, по сравнению с формулами на основе креатинина, не установлено. Сделан вывод, что при использовании этих показателей ошибка в классификации стадий ХБП по формулам была чрезвычайно распространена. Это явилось серьезным ограничением в оценке тяжести заболевания почек, риска прогрессирования и развития почечной дисфункции с течением времени [95]. В тоже время многочисленные исследования указывали на преимущество диагностики ОПП и прогрессирования ХБП при оценке СКФ с использованием цистатина С, по сравнению с оценкой с применением sCr. Проспективное когортное исследование в отделении интенсивной терапии в которое включили 274 пациента, выживших после ОПП, изучало частоту развития ХБП по показателю СКФ с применением этих двух показателей на 90-е сутки после выписки из стационара. К этому времени нарушение функции почек сохранялось у 25,8% при определении СКФ по уровню sCr и у 63,7% при определении СКФ по уровню цистатина С. Сделан вывод, что расчет и оценка СКФ только по уровню sCr может недооценивать почечную

дисфункцию у больных, выживших после перенесенного ОПП [103]. При исследовании 300 малайских участников установлено, что уровень цистатина С не связан с индексом массы тела и возрастом у пациентов старше 65 лет с ХБП. Это продемонстрировало роль сывороточного цистатина С, как хорошего конкурента sCr у пожилых пациентов с ХБП [114]. Способность цистатина С быстрее отражать изменения СКФ по сравнению с sCr установили на примере пациентов старшего возраста с 3-й и 4-й стадиями ХБП и с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Пациенты приняли участие в трехмесячной программе физической реабилитации. По окончании программы на фоне улучшения физической работоспособности, оцененной с помощью тестирования физических нагрузок, СКФ, рассчитанная по уровню цистатина С, достоверно улучшалась. СКФ, рассчитанная по уровню sCr оставалась на прежнем уровне. Результаты исследования показали способность нового эндогенного биомаркера лучше отображать изменения функции почек [112]. Национальный институт передового опыта в области здравоохранения и медицинской помощи рекомендовал, чтобы не менее 2х миллионов жителей Оксфордшира (Великобритания) определили свой статус ХБП с помощью тестирования цистатина С, поскольку это позволило бы уменьшить гипердиагностику стадий заболевания, установленных с помощью sCr. Организация посчитала, что существовал значительный разрыв между требованиями к количеству проводимых тестов уровня цистатина С в первичной медицинской помощи и национальным обеспечением анализа. Это являлось одним из основных препятствий на пути внедрения качественных клинических руководств по лечению [171]. По мнению большого количества клиницистов, у значительного количества пациентов ХБП диагностировалась на поздних стадиях, когда клинические симптомы становились очевидными. Указано на необходимость ранней диагностики для предотвращения прогрессирования заболевания и связанных с ним заболеваний. На уровень sCr влияли многочисленные факторы, не связанные с функцией почек, поэтому на него нельзя было полностью полагаться. На примере большого количества пациентов установлено, что цистатин С полезен

для выявления лиц с ХБП, имеющих умеренное снижение СКФ. При значительном снижении СКФ оба биомаркера способны отражать эти изменения [77].

#### **1.4 Методы профилактики острого повреждения почек и прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности**

Кардиоренальный синдром до сегодняшнего дня остается глобальной проблемой для здоровья большого количества пациентов, для которого не определены окончательные и эффективные методы терапии [153]. Базовыми лекарственными препаратами для проведения лечения больных ХСН на протяжении многих лет являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), диуретики [18, 21, 43, 155]. Самой частой причиной госпитализации, при возникновении ОДСН, являются симптомы объемной перегрузки [7, 59]. Петлевые диуретики, при появлении этих признаков, были основным эффективным лекарственным средством. С учетом этого, диуретики остаются основным методом терапии у пациентов со стабильной гемодинамикой и ОДСН [3, 66, 177]. Применение этих препаратов имеет длительную историю, но до настоящего времени оптимальный режим дозирования, развитие осложнений и их предотвращение изучены недостаточно [8, 94]. Использование диуретиков в лечении острой декомпенсации сердечной недостаточности являлась, в определенной степени эмпирической, и на сегодняшний момент недостаточно достоверных данных для принятия соответствующих решений. Особенно значимо это для пациентов с кардиоренальным синдромом для которых рекомендации по лечению с высоким уровнем доказательности крайне ограничены [83,135]. Эффективность терапии диуретиками может снижаться при прогрессировании хронической сердечной недостаточности, в том числе при ОДСН. Такие состояния требовали увеличения их дозы или использования экстракорпоральной ультрафильтрации, являющейся альтернативой диуретикам [102]. Терапия ОПШ

при ОДСН сложна, поскольку причины и механизмы, лежащие в основе ее патофизиологии разнообразны. Рандомизированные контролируемые исследования фокусировали специфические сердечные конечные точки на лечении ОДСН и не принимали во внимание ухудшение функции почек. Когда ОДСН являлось пусковым событием, острое состояние корректировалось с помощью вазодилататоров, петлевых диуретиков и, при возникновении необходимости, инотропной поддержкой. В это же время уделяется недостаточное внимание ингибированию нейрогуморальной оси, в результате чего почечная гипертензия выходит из-под контроля. Применение оптимальной консервативной терапии при рефрактерной гиперволемии и выраженной почечной дисфункции не всегда приводила к необходимому результату, что подталкивает к поиску более эффективных методов лечения. Подавление нейрогуморальной дисфункции и результативное лечение гиперволемии - фундаментальные разделы современной терапии хронической сердечной недостаточности. Это направление открыло новые возможности для реализации потенциальных преимуществ в уменьшении неблагоприятных сердечно-почечных исходов у больных с сочетанием ХСН и ХБП [190]. Возникшее понимание взаимодействия развития сердечной и почечной дисфункции предположило, что главным фактором ухудшения функции почек в период возникновения ОДСН могла быть почечная гипертензия [175]. Для лучшего контроля над ней предложены новые таргетные методы лечения. Среди них: разработка ингибиторов ангиотензина, неприлизина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 [91]. В британском исследовании HARP-III при оценке влияния ингибирования неприлизина в краткосрочной и среднесрочной перспективе положительного эффекта на функцию почек обнаружено не было, но установлено снижение сердечных биомаркеров и улучшение исходов при ХСН [97]. Полученные данные позволяют проводить оценку изучаемых новых диагностических и лечебных стратегий, от применения которых ожидаются лучшие результаты терапии [76]. Также это можно отнести и к расширению спектра применяемых лекарственных препаратов. Полученные промежуточные результаты проводимых исследований позволяют рассчитывать на то, что

использование  $\beta$ -блокаторов у данной когорты больных улучшит исход течения заболевания. Установлено снижение смертности от всех причин у пожилых пациентов с ХСН и ХБП, в том числе с СКФ  $<30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, на фоне терапии  $\beta$ -адреноблокаторами. Это показало необходимость проведения рандомизированных исследований, в которых изучалась бы эффективность этой группы препаратов у пациентов с ХСН и прогрессирующей ХБП [187].

Одной из причин, влияющих на ухудшение функции почек, является агрессивная противоотечная терапия [160]. Обзоры посвященные терапии ОДСН указывают на то, что диуретики могут быть потенциально связаны с появлением снижения функции почек вследствие уменьшения объема циркулирующей крови и последующей гипотензии и гипоперфузии в органе [109]. В ряде источников было показано, что повышение доз петлевых диуретиков коррелировало с увеличением случаев смертности при ОДСН. Причиной было установлено повреждение почек, и это являлось предиктором плохого прогноза у пациентов с ХСН [108]. Рутинное использование диуретиков и вызванная ими нейрогуморальная активация, приводило к появлению гипокалиемию у больных с ОДСН [27]. Это провоцировало повышение риска желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [180]. При изучении показателей маркеров окислительного стресса у пациентов с ОПП, получавших активную терапию фуросемидом, было установлено, что мочегонный препарат приводил к усилению почечного окислительного стресса. Его повышение выявлялось у пациентов с наиболее тяжелым ОПП, которым назначались самые большие дозы препарата. Полученные результаты помогли понять, что общепринятая практика назначения высоких доз мочегонных препаратов для перевода олигурического ОПП в неолигурическую могла провоцировать окислительную стрессовую реакцию в почках. Для выяснения вопроса о преимуществах этой стратегии дозирования над ее потенциальными негативными последствиями необходимо адекватное рандомизированное контролируемое исследование [110]. Проявления побочных эффектов диуретической терапии установлены у большинства пациентов, экстренно госпитализированных в

стационар с явлениями ОДС, выраженных одышкой и отечным синдромом. К таким побочным эффектам относятся снижение фильтрационной функции почек, активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы [168]. С другой стороны, возникающее ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в ряде случаев, провоцировало ухудшение функции почек и развитие гиперкалиемии. Таким образом, общепринятые подходы к лечению ХСН неоднозначны для рутинного использования у пациентов с ХБП, что само по себе является фактором риска неблагоприятных исходов у этой категории пациентов [131]. В научных источниках имеется описание случаев ОПП при комплексной терапии ОДСН эналаприлом и фуросемидом у пациентов детского возраста без исходного нарушения функции почек. При окончании использования этого комплекса препаратов наблюдалось постепенное восстановление функции почек. На основании этого можно сделать вывод, что комбинированное назначение ингибиторов АПФ и фуросемида может действовать синергически в индуцировании ОПП. Риск ОПП был значительно выше у пациентов, получающих фуросемид в дозе  $\geq 2$  мг/кг /сутки на начальном этапе терапии ингибиторами АПФ [119]. Противоположные результаты получены в исследовании направленном на выявление связи ингибиторов АПФ с частым развитием ОПП у большого количества пожилых больных сахарным диабетом после операции по поводу перелома шейки бедра, в котором такой связи не выявлено [170].

Кардиоренальный синдром требует совместной помощи специалистов, таких как нефролог и кардиолог, для обеспечения высокого уровня лечения пациентов с максимальным благоприятным результатом и минимумом побочных эффектов, связанных с назначенной терапией. Индуцирование даже краткосрочного эпизода ухудшения функции почек, в период оказания медикаментозной помощи пациентам с ОДСН, на фоне ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и применения диуретических препаратов, сопровождалось ухудшением прогноза [83]. Предупреждение развития осложнений при лечении диуретиками, которые проявлялись, в том числе, в ухудшении функции почек (от ОПП до

прогрессирования ХБП) имеет важное значение для течения заболевания. Это основано на том, что современные исследования показали рост сердечно-сосудистого риска при сохранении и прогрессировании ХБП у пациентов с ОДСН [194]. Такой результат соответствует консолидированному запросу общества и профессионального медицинского сообщества к повышению качества и безопасности медицинских вмешательств и оптимизации клинико-экономической эффективности управления лечением [48]. Для того, чтобы снизить число осложнений рассматривались разные методы применения и введения петлевых диуретиков. Была изучена возможность уменьшения вводимой дозы петлевых диуретиков путем их сочетания с ингибиторами карбоангидразы, для достижения снижения эпизодов электролитных нарушений у пациентов [181]. При сочетанном применении селективного перорального антагониста вазопрессиновых V<sub>2</sub>-рецепторов толваптана и петлевого диуретика, была получена возможность снижения дозы последних. Толваптан использовался у пациентов с ОДСН, которая сочеталась с ХБП разных стадий (от 3б до 5-й) с различным уровнем натрия плазмы (гипонатриемией и нормонатриемией) в начальной фазе лечения в течение 7 дней. При проведении такой комплексной терапии (толваптан и сниженная доза фуросемида) обеспечивалась удовлетворительная скорость выведения воды с восстановлением уровня натрия плазмы [98]. Толваптан можно рассматривать, как перспективное лекарственное средство для профилактики острого повреждения почек у больных с ХБП при развитии ОДСН. Положительным эффектом толваптана является удовлетворительный уровень диуреза без негативного воздействия на почечную гемодинамику и активацию симпатической и ренин-ангиотензиновой систем [117, 168, 176]. Проведена сравнительная оценка клинических исходов после применения фуросемида и толваптана в группах пациентов с ОДСН. Также, проводилось изучение частоты развития среднетяжелого и тяжелого поражения почек (повышение креатинина сыворотки крови > 0,3 мг/дл) через 6 месяцев после выписки и долгосрочная вероятность развития нежелательных явлений. В группе пациентов, получающих толваптан,

риски возникновения дальнейшего прогрессирования ХБП и рецидивов ОДСН были достоверно ниже [138].

Для проведения возможной профилактики осложнений при терапии ОДСН с применением петлевых диуретиков рассматривается изменение метода их введения. В ряде современных клинических рекомендаций, по терапии острой сердечной недостаточности, имеются предложения об использовании непрерывного медленного введения фуросемида для достижения снижения резистентности к этому препарату. Такие рекомендации опираются на отдельные сообщения, которые утверждают, что одна и та же используемая доза при непрерывной внутривенной инфузии фуросемида превосходит диуретический эффект от применения струйных инъекций препарата. Проведенные исследования отмечали недостаточный эффект быстрых болюсных введений препарата, при уровне клиренса креатинина  $<20$  мл/мин или выделении мочи  $<500$  мл/12 ч. В этих случаях факторы, связанные с острым повреждением почечных канальцев, могли препятствовать индуцированному фуросемидом мочегонному эффекту. При введении непрерывной внутривенной инфузии фуросемида, проводимой со скоростью 20 мг\ч, достигался удовлетворительный диуретический результат. Такая скорость внутривенной инфузии создает уровень лекарственного препарата в плазме крови ниже 20 мг/л, что позволяет обеспечивать удовлетворительный диуретический эффект, а также является безопасной и не токсичной [126]. Непрерывное введение или болюсное дозирование фуросемида является давней дискуссией клиницистов, которые оказывают медицинскую помощь больным с ОДСН [142]. Пилотное многоцентровое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование у взрослых пациентов с ОПП изучало влияние инфузии фуросемида на возможность снижения СКФ по уровню sCr. Продленная внутривенная инфузия фуросемида не оказала отрицательного влияния на функцию почек, но по сравнению с плацебо были отмечены значительные электролитные нарушения [191]. Десять рандомизированных контролируемых исследований, в которые было включено в общей сложности 735 пациентов с

ОДСН (371 с прерывистыми болюсами фуросемида и 364 с непрерывной инфузией), оценивали дневной выход мочи после лечения, вес, продолжительность пребывания в стационаре, сывороточный натрий, калий и креатинин. Средний суточный выход мочи и потеря веса были достоверно выше в группе непрерывной инфузии. Тем не менее результаты как болюсной, так и непрерывной инфузии препарата на течение ОДСН были удовлетворительными [101]. Изучение эффекта непрерывной внутривенной инфузии фуросемида в высоких дозах в течение 72 часов, назначенной после неудовлетворительного эффекта от традиционного введения, у 90 пациентов с отеком легких, на фоне проведения инвазивной респираторной поддержки, показало хорошие результаты в 88,9% случаев. Положительный эффект выразался в увеличении объема выделенной мочи и повышении индекса оксигенации через 6 часов от начала терапии. При таком методе введения есть возможность корректировать вводимую дозу диуретического препарата при развитии полиурии или олигурии [113]. Мета-анализ параллельных групповых рандомизированных контролируемых исследований для сравнения непрерывной инфузии фуросемида и прерывистого введения у взрослых с ОДСН, в которых участвовало 923 пациента показал, что непрерывная инфузия фуросемида связана с более выраженным снижением массы тела и потенциальным увеличением 24-часового выхода мочи [147]. Значимой разницы, относительно смертности от всех причин, длительности пребывания в стационаре и нарушений уровня электролитов, между этими двумя методами введения препарата установлено не было [158].

Современные исследования показали влияние коморбидности ХСН и ХБП на увеличение количества неблагоприятных исходов в популяции, которая составила значительную часть населения во всех странах. Это вывело проблему на социально-экономический уровень. Изучены и раскрыты многие механизмы развития ХБП у больных ХСН и ОПП при ОДСН. Определена необходимость поиска новых эндогенных биомаркеров повреждения почек и оценки их эффективности для ранней диагностики указанных состояний. В качестве одного

из перспективных методов диагностики предложено исследование изменения уровня цистатина С. Несмотря на значительное количество публикаций, посвященное этому биомаркеру, его роль в диагностике ОПП при ОДСН отражена в ограниченном количестве работ. Выводы относительно качества диагностики повреждения почек с помощью цистатина С противоречивы. Не изучен вопрос динамики изменения его уровня в плазме при ОДСН у пациентов с разной исходной СКФ. Нам не удалось найти работ, посвященных сравнению эффективности оценки СКФ по уровню традиционного биомаркера sCr и цистатина С у этой категории пациентов. Влияние развития ОПП и прогрессирования ХБП после ОДСН на частоту госпитализаций и другие неблагоприятные исходы не нашло отражения в современной литературе. Внимание исследователей привлечено к вопросу профилактики ОПП и прогрессирования ХБП у пациентов с ХСН. Методы предупреждения повреждения почек при ОДСН направлены на снижение неблагоприятных эффектов фармакологических препаратов без которых невозможна интенсивная терапия этого состояния. Методом профилактики осложнений применения петлевых диуретиков может быть изменение способа их введения. По данным современных клинических рекомендаций, по оказанию помощи при ОДСН, предлагается заменить ОБИ фуросемида на ПВИ указанного препарата. Исследования, посвященные выбору способа введения препарата при ОДСН немногочисленны и их результаты неоднозначны. Нет данных о влиянии разных способов введения препарата на функцию почек с учетом стадии ХБП у пациента. Не установлено, как часто ОДСН являлась причиной ОПП, а в каких случаях оно развивалось во время терапии заболевания. Литературные данные по количеству этого осложнения имеют большой размах, что связано с отсутствием единого подхода к его изучению. В том числе, не учитывались исходное состояние почек, этиология дисфункции, было ли ухудшение преходящим, стойким или его результатом стало прогрессирование ХБП. Несмотря на большое внимание к цистатину С, как маркеру повреждения почек, отсутствует сравнительный анализ его диагностических возможностей для ранней диагностики ОПП с традиционным методом контроля динамики СКФ по sCr у пациентов с ОДСН. Оценка качества

дегидратации разных способов введения фуросемида, как правило, не отражала количество эпизодов избыточной или недостаточной скорости коррекции перегрузки объемом во время терапии, их связь с состоянием функции почек. Нет информации о влиянии разных способов введения препарата на уровень натрия плазмы крови при его догоспитальных и госпитальных нарушениях. В доступной литературе не отражена сравнительная оценка течения ОДСН и клинических исходов у пациентов, получавших фуросемид разными способами.

Таким образом, анализ представленных литературных данных показал, что одной из важных задач современной системы здравоохранения является повышение продолжительности и качества жизни у больных с ХСН. Распространенность ХСН в общей популяции составляет 7%. Ежегодно наблюдается прирост зарегистрированных случаев острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Установлено, что тяжесть клинического течения и прогноз хронической сердечной недостаточности связаны не только с показателем фракции выброса ЛЖ, но и с наличием сопутствующей ХБП. Сочетание этих заболеваний, или кардиоренальный синдром 1-го или 2-го типа, повышает частоту госпитализаций по поводу ОДСН, ухудшает ее течение и клинические исходы, увеличивает показатель смертности у данной категории пациентов. По данным литературных источников, прогрессирование ХБП при ОДСН встречается в 20 - 60% случаев.

Кроме того, у пациентов с ХБП на фоне ОДСН часто развивается ОПП. Причиной ОПП является острая ишемия почек, а также побочные эффекты петлевых диуретиков, которые используются у больных с симптомами объемной перегрузки. К ним относятся нейрогуморальная активация и уменьшение объема циркулирующей крови, приводящие к вазоконстрикции в почках, снижению почечного кровотока, провоцирующие развитие хронической ишемии со снижением функциональных способностей почечных клубочков. Недостаточная эффективность диуретиков при ОДСН часто требует увеличения их дозы, что в свою очередь коррелирует с повреждением почек и увеличением смертности.

Методом профилактики осложнений назначения петлевых диуретиков может быть изменение способа их применения. В современных клинических рекомендациях по лечению ОДСН предлагается заменить однократные болюсные инъекции фуросемида на пролонгированную внутривенную инфузию. При этом исследования, посвященные выбору способа введения препарата при ОДСН, немногочисленны и их результаты неоднозначны. Нет информации о влиянии разных способов введения препарата на уровень натрия плазмы крови при его догоспитальных и госпитальных нарушениях. В доступной литературе не отражена сравнительная оценка течения ОДСН и клинических исходов у пациентов, получавших фуросемид разными способами.

Также, использование традиционного метода диагностики ОПП на основании определения сывороточного креатинина, не всегда позволяет выявить ОПП на ранних стадиях, в связи с чем необходимо внедрение в клиническую практику новых биомаркеров, одним из которых является цистатин С. При этом его преимущество, по сравнению с сывороточным креатинином в диагностике ОПП у пациентов с ХБП, не установлено.

В связи с вышеизложенным, является актуальным изучить возможность ранней диагностики ОПП, с помощью цистатина С, у пациентов с ОДСН и ХБП и провести сравнительную оценку влияния разных способов введения фуросемида в комплексной терапии сердечной недостаточности на функцию почек и течение ОДСН, что и послужило целью данного исследования.

## ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика больных

В открытое рандомизированное проспективное исследование были включены 125 пациентов, среди которых: мужчин - 56, женщин - 69. Исследуемые госпитализированы в отделение терапии №1 КГБУЗ «Городская больница № 8, г. Барнаул». Использовался метод двух параллельных групп. Пациенты относились к старшей возрастной группе с медианой возраста 76 (71; 79) лет. Исследование полностью соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (с исправлениями, дополнениями и уточняющими примечаниями, принятыми на Генеральных Ассамблеях ВМА в 1983г, 1989г, 1996г, 2000г, 2002г, 2004г, 2008г), Правилам Качественной Клинической Практики Международной Конференции по Гармонизации (ICHGCP), этическими принципами, представленными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального Российского законодательства. Перед включением пациента в исследование, ему предоставлялась «Информация для пациента», которая отражала цель исследования и позволяла ознакомиться с условиями его проведения. После всей представленной информации, исследуемый заполнял и подписывал форму «Информированное согласие» на участие в исследовании.

Для включения больных в исследование мы использовали следующие критерии:

1. Наличие у пациентов хронической болезни почек, установленной на догоспитальном этапе.
2. Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) установленный до настоящего поступления в стационар на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи или во время предыдущих госпитализаций.

3. Диагноз острая декомпенсация сердечной недостаточности устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями ОССН – РКО – РНМОТ «Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение» 2013г, 2018г [59], а также клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества «Хроническая сердечная недостаточность» 2020 г [67]. Причиной госпитализации всех пациентов в стационар послужили жалобы на одышку, ортопноэ и отеки. Указанные симптомы появились и нарастали в течении 8 (7; 10) дней. При обследовании у каждого были установлены от одного и более клинических признаков ОДСН, в том числе:

- периферические отеки;
- набухание вен шеи;
- хрипы в легких;
- увеличение печени;
- асцит;
- застойные изменения в легких на рентгенограмме.

4. Уровень мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в сыворотке крови был выше 200 пг/мл.

Больные не включались в исследование при наличии следующих критериев:

1. 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.

2. Острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе за период предыдущих 6 месяцев.

3. Наличие острых инфекционных или воспалительных заболеваний, развившихся одновременно с ОДСН.

4. Наличие хронических патологий почек, которые привели к значительным морфологическим изменениям органа, в том числе:

- хронический пиелонефрит;
- мочекаменная болезнь;
- гидронефроз;
- хронический гломерулонефрит;
- поликистоз почек;
- врожденные аномалии почек.

Острая декомпенсация ХСН, у исследуемых пациентов, развилась по следующим причинам:

- 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 ангиотензин II,  $\beta$ -адреноблокаторы, АМРК, мочегонные) – 48 пациентов (38,4%);

Названные причины ОДСН в разных комбинациях сочетались у 34 (27,2 %) пациентов.

Этиологическими факторами развития ХСН у лиц, вошедших в исследование, были следующие: артериальная гипертензия у 30,4 %, ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий) у 27,2 %, сочетание артериальной гипертензии и ИБС – 42,4%. ХСН Ia была установлена на амбулаторном этапе у 89 пациентов (71,2%), ХСН Ib установлена на амбулаторном этапе у 36 больных (28,8%). По имеющимся данным ЭХО-КГ, полученным из амбулаторной

медицинской документации, у пациентов были разные показатели фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). ФВ ЛЖ менее 40% (СНнФВ) имелась у 25,6% больных, промежуточная ФВ ЛЖ 40-49% (СНпФВ) у 34,4%, сохраненная ФВ ЛЖ (СНсФВ) у 40 %.

Исследуемые имели сопутствующие заболевания, в том числе:

- сахарный диабет – 43 пациента (34,4%);
- ожирение (индекс массы тела более 35) - 41 пациент (32,8%);
- хроническая обструктивная болезнь легких – 31 пациент (24,8 %).

Продолжительность периода от начала заболевания (ХСН) до настоящей госпитализации - 7 (6; 8) лет.

Данные анамнеза и клинические показатели пациентов на начальной стадии исследования показаны в таблице 1.

Таблица 1 - Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ОДСН и ХБП

Показатели	Пациенты с ХБП и ОДСН n-125
Возраст (лет) Me (Q25; Q75)	76 (73; 79)
Мужчины (n/%)	56/44,8%
Женщины (n/%)	69/55,2%
II стадия ХБП (n/%)	39/31,2%
IIIa стадия ХБП (n/%)	32/25,6%
IIIb стадия ХБП (n/%)	33/26,4%
IV стадия ХБП (n/%)	21/16,8%
sCr (мкмоль/л) Me (Q25; Q75)	119 (96; 156)
СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) Me (Q25; Q75)	47 (34; 58)

Причины ХСН	Артериальная гипертензия (n/%)	38/30,4%
	ИБС (n/%)	34/27,2%
	Сочетание артериальной гипертензии и ИБС (n/%)	53/42,4%
ХСН IIa (n/%)		89/71,2%
ХСН IIб (n/%)		36/28,8%
Показатель ШОКС (баллы) Me (Q25; Q75)		8 (6; 9)
ХСН с низкой ФВ ЛЖ (менее 40%) (n/%)		32/25,6%
ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%) (n/%)		43/34,4%
ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (50% и более) (n/%)		50/40,0%
Сист.АД (мм рт ст) Me (Q25; Q75)		160 (115; 190)
Диаст.АД (мм рт ст) Me (Q25; Q75)		90 (80; 110)
ЧСС (в минуту) Me (Q25; Q75)		102 (96; 130)
SpO <sub>2</sub> (%) Me (Q25; Q75)		93 (91; 98)
Фибрилляция предсердий(n/%)		39( 31,2%)
Сахарный диабет (n/%)		43/34,4%
Ожирение ( ИМТ 35 и более кг/м <sup>2</sup> )		41/32,8%
ХОБЛ (n/%)		31/24,8%

Состояние больных, на момент начала стационарного лечения, было на уровне III - IV функциональных классов ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Применялись критерии шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН, предложенной В.Ю. Мареевым в 2000

г. Показатель тяжести исходного состояния пациентов установлен 8 (6; 9) баллов. ШОКС и критерии оценки с ее использованием приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН в модификации В.Ю. Мареева (2000 г)

<b>Симптом/признак</b>	<b>Выраженность</b>	<b>Количество баллов</b>
Одышка	нет	0
	при нагрузке	1
	в покое	2
Изменился ли за последнюю неделю вес	нет	0
	увеличился	1
Жалобы на перебои в работе сердца	нет	0
	есть	1
В каком положении находится в постели	горизонтально	0
	с приподнятым головным концом (две и более подушек)	1
	плюс просыпается от удушья	2
	сидя	3
Набухшие шейные вены	нет	0
	лежа	1
	стоя	2
Хрипы в легких	нет	0
	нижние отделы (до 1/3)	1
	до лопаток (до 2/3)	2
	над всей поверхностью легких	3
Наличие ритма галопа	нет	0
	есть	1
Печень	не увеличена	0
	до 5 см	1
	более 5 см	2
Отеки	нет	0
	пастозность	1
	отеки	2
	анасарка	3

## Продолжение таблицы 2

Уровень САД	более 120 мм рт ст	0
	100-120 мм рт ст	1
	менее 100 мм рт ст	2

В таблице 3 показано соотношение баллов по ШОКС В.Ю. Мареева (2000 г) с функциональными классами ХСН NYHA.

Таблица 3 - Соотношение баллов по ШОКС В.Ю. Мареева (2000 г) с функциональными классами ХСН NYHA

Функциональный класс NYHA	Баллы по ШОКС
I ФК ХСН	$\leq 3$
II ФК ХСН	4 – 6
III ФК ХСН	7 – 9
IV ФК ХСН	$> 9$

Обследование больных при поступлении в стационар и ходе терапии проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по ХСН и ОДСН 2013, 2018 гг. в следующем объеме: рентгенография органов грудной клетки, контроль напряжения кислорода в артериальной крови, электрокардиография в 12-ти отведениях. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) изучалась на эхокардиографе LOGIQ C5 (Япония). Исследование и контроль показателей развернутого общего и биохимического анализов крови проводились от момента поступления в стационар до выписки. Биохимический анализ крови включал исследование уровней общего белка сыворотки, мочевины, креатинина, электролитов (калия, натрия), глюкозы, билирубина, печеночных ферментов (АсТ и АлТ), липидограммы. Дополнительно изучались цистатин С, NT-proBNP плазмы. Пациенты получали комплексную терапию ОДСН, в соответствии с клиническими рекомендациями. Она включала препарат из группы иАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, петлевые диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. По показаниям, для достижения целевого уровня частоты

желудочкового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий, применялись сердечные гликозиды. Препараты калия вводились в случае выявления гипокалиемии при биохимическом исследовании крови.

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. Контроль состояния пациентов по ШОКС проводился ежедневно для оценки динамики ОДСН и эффективности терапии [59,67].

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

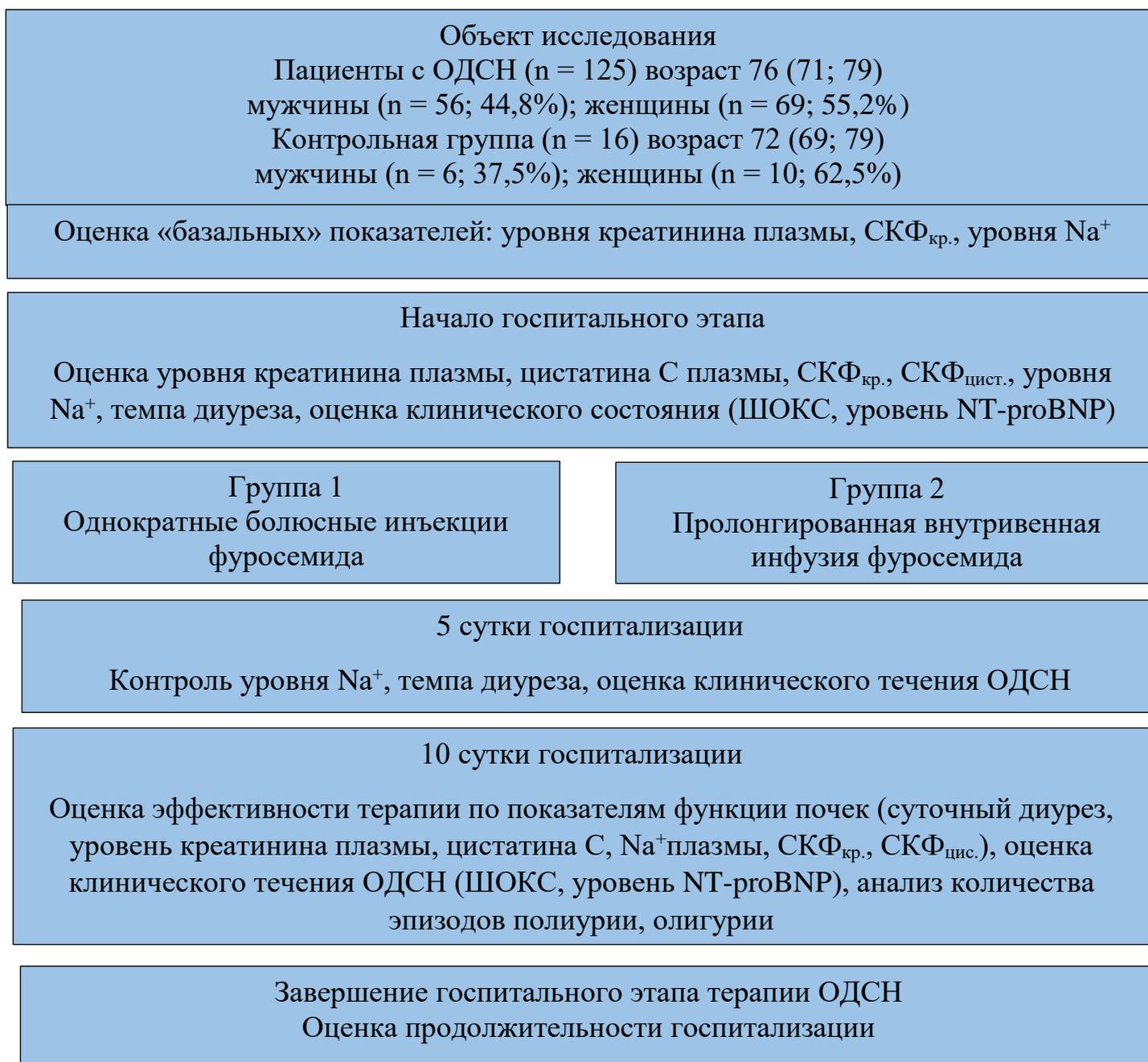


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для рандомизации исследуемых использовался метод конвертов. С его помощью были сформированы 2 группы. В 1-ю группу включили 60 человек: 27 (45%) мужчин и 33 (55%) женщин в возрасте 76 (75; 79) лет. Во 2-ю группу - 65 человек, среди них 29 (44,6%) мужчин и 36 (55,6%) женщин, возраст составлял 76 (73; 78) лет. Возрастная и половая структура исследуемых в группах была

идентичной. Не было различий по числу больных с установленными СНнФВ, СНпФВ, СНсФВ. Показатели скорости клубочковой фильтрации, уровня креатинина сыворотки в группах не имели статистически значимых отличий. Тяжесть клинического состояния ОДСН по ШОКС при поступлении также была одинаковой. Сравнительная характеристика структуры и показателей, исследуемых в группах отражена в таблице 4. Пациентам 1-й группы (n – 60) парентеральное введение фуросемида проводилось способом однократных болюсных инъекций (ОБИ). Для 2-й группы (n - 65) использовался способ пролонгированной внутривенной инфузии (ПВИ) фуросемида с помощью инфузионной внутривенной помпы. Парентеральная терапия петлевым диуретиком в группах по длительности не отличалась. Общая доза препарата также была одинаковой.

Таблица 4 - 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
IIIa 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>цист</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)	0,941

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

## 2.2 Исследование динамики функции почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и хронической болезнью почек

До поступления в стационар на амбулаторном этапе у всех лиц, включенных в исследование, была установлена ХБП разных стадий. У 39 пациентов (31,2 %) - II стадия ХБП, у 32 (25,6%) – IIIа стадия, у 33 (26,4%) – IIIв стадия, у 21 (16,8%) – IV стадия (таблица 5)

Таблица 5 - Стадии ХБП у пациентов, установленные до последней госпитализации

Стадия ХБП	n (женщины/мужчины)	СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
C2	39 (22/17)	73,0 (67,0; 78,5)
C3а	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 исследования динамики функции почек на госпитальном этапе использовались два биомаркера: креатинин (sCr) и цистатин С сыворотки.

### 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 СКD-EPI (2011г) с применением калькулятора, размещенного на сайте «Евразийская Ассоциация Терапевтов» и выражали в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. С учетом того, что в исследовании использовались два биомаркера, показатель СКФ, рассчитанный по sCr, в работе обозначали СКФ<sub>кр</sub>. Полученная величина СКФ<sub>кр</sub> у каждого больного соответствовала стадии ХБП, установленной ранее. В стационаре уровень sCr изучали на автоматическом биохимическом анализаторе «AU-480 BECKMAN-COULTER» кинетическим

колориметрическим методом (некомпенсированный метод Яффе) без депротеинизации с применением реагента для определения sCr - Creatinine OSR6578. Полученную величину выражали в мкмоль/л, по аналогии с показателем из амбулаторной медицинской документации пациентов. Исследование и контроль sCr проводились в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями по ХСН и ОДСН. В настоящую работу включены показатели, полученные при поступлении больного в стационар (1-й этап исследования) и на 10 сутки терапии (2-й этап исследования).

### **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 в стационар (1-й этап исследования) и на 10 сутки терапии (2-й этап исследования) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15 (Испания) иммунотурбидиметрическим методом с применением реагента фирмы Dialab (Австрия). Уровень показателя отражали в мг/л. Величину СКФ рассчитывали по формуле Ноек et al. (2003г), обозначали СКФ<sub>цист</sub> 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) [143, 144]. К ним относились: увеличение уровня sCr в 1,5 раза по сравнению с «базальным» уровнем на протяжении 7 дней, снижение СКФ<sub>кр</sub> на 25% и более относительно «базальных» значений. В связи с тем, что на разных этапах исследования у одного и того же пациента с ОДСН мы получали разные значения СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> были выделены следующие категории этого нарушения:

- ОПП по СКФ<sub>цист</sub>. К этой категории относили исследуемых со снижением показателя СКФ<sub>цист</sub> на фоне стабильной СКФ<sub>кр</sub>;
- ОПП по 2-м показателям. К этой категории относили пациентов с одновременным снижением СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub>;

- Общее количество ОПП объединило случаи ОПП по 2-м показателям + ОПП по СКФ<sub>цист</sub>.

Поскольку, среди исследуемых не выявлено изолированного нарушения СКФ по показателю sCr без снижения СКФ<sub>цист</sub>, 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 СКФ<sub>цист</sub>. 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 СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub>.

Поскольку, среди исследуемых не выявлено изолированного восстановления СКФ по показателю sCr без восстановления или снижения СКФ<sub>цист</sub>, 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. Для них исходный показатель СКФ<sub>кр</sub> рассчитывался отдельно по их «базальным» значениям. Для пациентов с ухудшением функции почек, по любому из показателей на любом этапе исследования, исходный показатель СКФ<sub>кр</sub> рассчитывался отдельно по их «базальным» значениям.

Сравнение эффекта разных способов введения фуросемида проводилось по количеству ОПП по СКФ<sub>цист</sub>; ОПП по 2-м показателям (СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub>); общему количеству ОПП (по 2-м показателям + по СКФ<sub>цист</sub>). Также оценивалось количество восстановлений функции почек до исходного уровня по показателям СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub>.

## 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 СКФ<sub>цист</sub> мы использовали критерий классификации RIFLE (2002/2004): снижение СКФ на  $\geq 25\%$ . 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 СКФ<sub>цист</sub>, рассчитанную по уровню цистатина С на этапах исследования с базальной СКФ<sub>кр</sub>. Для подтверждения сопоставимости показателей СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> 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 СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub> контрольной группы представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Показатели функции почек контрольной группы

	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> )
Показатель	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.

### 2.3 Контроль уровня натрия

Исследование и контроль уровня натрия плазмы проводились в соответствие со стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями по ХСН и ОДСН. В настоящую работу включены показатели, полученные при поступлении больного в стационар (1-е сутки), после прекращения парентерального введения фуросемида (5-е сутки) и перед выпиской из стационара

(10 суток). Такой режим исследования позволял выявить догоспитальные нарушения электролитного обмена, влияние на них периода парентерального введения препарата и всего комплекса терапии в целом. Изучение концентрации натрия в плазме крови проводилось автоматическом биохимическом анализаторе «AU-480» (Beckman Coulter, Япония). Уровень электролита отображали в миллимоль/литр (ммоль/л)

В соответствии с общепринятыми рекомендациями диагноз гипонатриемии устанавливался при уровне натрия ниже 135 ммоль/л [5]. Выделяли легкую гипонатриемию (при показателе 134 - 130 ммоль/л), умеренную (129 - 125 ммоль/л) и тяжелую (ниже 125 ммоль/л). В случае, 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 [134]. 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, при сравнении с предыдущим значением. В этом случае изменялась степень тяжести гипонатриемии. Восстановлением нарушения уровня натрия считалось достижение его показателя 135 ммоль/л и выше.

Мы проводили оценку влияния терапии мочегонными препаратами на число случаев госпитального нарушения электролита. Для этого из всех исследуемых исключали пациентов с догоспитальной гипонатриемией. Зависимость числа восстановлений уровня натрия после гипонатриемии от различных эффектов терапии диуретиками (эпизоды полиурии, олигурии, отсутствие таких эпизодов) проводилась только у пациентов с догоспитальными нарушениями электролитного обмена и нарушениями, установленными на 5-е сутки терапии ОДСН.

## 2.4 Методы лечения и контроля эффективности

Всем исследуемым проводился тщательный учет потребленной и выделенной жидкости, а также ежедневный контроль массы тела для определения водного баланса организма. На основании этих данных оценивалось количество пациентов с эпизодами неудовлетворительных темпов дегидратации (олигурия или полиурия), которые не соответствовали целевому показателю.

Способ однократных болюсных инъекций диуретического препарата (1-я группа) состоял из назначения фуросемида 20 мг 2 раза в сутки. В соответствии с «Клиническими рекомендациями ОССН – РКО – РНМОТ, 2012г, 2018г», 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. 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 в течение суток не менее 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 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. Если после эпизода олигурии

проводилась корректировка дозы, которая провоцировала эпизод полиурии, то такой неблагоприятный эффект относили к категории олигурий (по первоначальному неблагоприятному эффекту). Если после эпизода полиурии проводилась корректировка дозы, которая провоцировала эпизод олигурии, то такой неблагоприятный эффект относили к категории полиурий. 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.

Для проведения пролонгированной внутривенной инфузии фуросемида (2-я группа) в комплексе терапии ОДСН применялся следующий порядок введения препарата. 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 проводилось измерение объема выделенной мочи и наблюдение за скоростью диуреза. 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.

## 2.5 Оценка течения острой декомпенсации сердечной недостаточности и клинических исходов

Все пациенты получали лечение в соответствии с действующими современными клиническими рекомендациями и стандартами лечения ОДСН следующий комплекс терапии: препарат из группы иАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, петлевые диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. По показаниям, для достижения целевого уровня частоты желудочкового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий, применялись сердечные гликозиды. Препараты калия вводились в случае выявления гипокалиемии при биохимическом исследовании крови [59, 67]. Получаемая терапия в группах была сопоставима (таблица 7).

Таблица 7 - 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
$\beta$ -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

Оценка динамики течения ОДСН в группах проводилась по ШОКС при ХСН в модификации В.Ю. Мареева (2000 г) и сравнивалась 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). Определение проводили на комплекте оборудования для ИФА – фотометр для микропланшет BIO-RAD модель 680 (Япония), иммуноферментным методом, набором реагентов для иммуноферментного определения концентрации N-терминального фрагмента белка-предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови (Закрытое акционерное общество «Вектор-Бест») и выражали в пг/мл. В соответствии с указаниями производителя концентрация NT-proBNP выше 200 пг/мл определяется у пациентов с острой сердечной недостаточностью.

## **2.6 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  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

#### 3.1 Диагностика острого повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек С2

По «базальному значению» sCr у 39-ти пациентов (31,2%) на амбулаторном этапе медицинской помощи установлена ХБП С2. Показатель sCr у них был на уровне 82,5 (72,0; 90,5) мкмоль/л, СКФ<sub>кр</sub> составила 73,0 (67,0; 78,5) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Оценка состояния функции почек показала, что на 1-м этапе исследования общее число ОПП составило 11 (28,2%) случаев. В том числе, у 8-ми (20,5%) больных только по показателю СКФ<sub>цист</sub> на фоне стабильного уровня СКФ<sub>кр</sub>. Это сопровождалось статистически значимым снижением СКФ<sub>цист</sub> на 33,5%, по сравнению с исходной СКФ<sub>кр</sub>, до 48,5 (46,5; 52,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (таблица 8). Такие явления мы связывали с развитием ОДСН. Функция почек по СКФ<sub>цист</sub> не изменялась на этом этапе исследования у 28 пациентов (71,8%), а по уровню СКФ<sub>кр</sub> у 36 (92,3%). У больных с ОПП по СКФ<sub>цист</sub> на 1-м этапе исследования установлены достоверные отличия от аналогичной характеристики пациентов со СФП: уровень цистатина С был выше на 68,2%, СКФ<sub>цист</sub> ниже на 34,9%.

Таблица 8 - Динамика уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub> у пациентов с ХБП С2

Категория пациентов	Пациенты СФП	Пациенты ОПП	p
Показатели и этапы исследования			
<b>Исходный</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	73,0 (67,0; 78,5)		
<b>1-е сутки</b> Цистатин С (мг/л)	1,04 (0,97; 1,12)	1,75 (1,60; 1,80)	p2<0,001
<b>10-е сутки</b> Цистатин С (мг/л)	1,05 (0,98; 1,09)	1,74 (1,68; 1,81)	p2<0,001 p3=0,730

<b>1-е сутки</b> СКФ <sub>цист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	74,0 (67,5; 78,0)	48,5 (46,5; 52,0)	p1<0,001 p2<0,001
<b>10-е сутки</b> СКФ <sub>цист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	72,0 (69,5; 77,5)	50,0 (47,0; 56,0)	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,258

Примечание: p1 - достоверность отличия показателя при ОПП с исходным показателем;

p2 - достоверность отличия показателя при ОПП с показателем пациентов с СФП на этапе исследования;

p3 - достоверность отличия показателей пациентов с ОПП на 1-м и 2-м этапах исследования.

Оценка состояния функции почек у пациентов с ХБП С2 по уровню sCr и СКФ<sub>кр</sub> на 1-м этапе исследования продемонстрировала, что нарушения по этим показателям регистрировались реже, чем нарушения по уровню цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>. Кроме того, не было изолированного ухудшения функции почек по sCr и СКФ<sub>кр</sub>, без параллельно измененного уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>. Установлено 3 (7,7%) случая ОПП по 2-м показателям (СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub>). У этих больных, на фоне характерного изменения уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>, наблюдалось снижение СКФ<sub>кр</sub>. Это проявлялось статистически значимым повышением sCr на 52,7% и снижением СКФ<sub>кр</sub> на 42,8%, по сравнению с «базальными значениями» (таблица 9). Также установлены достоверные отличия с соответствующими характеристиками пациентов с СФП: sCr был выше на 55,6%, а СКФ<sub>кр</sub> ниже на 45,9%. Отрицательная динамика по sCr и СКФ<sub>кр</sub> во всех случаях сопровождалась негативным изменением уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>. Показатели уровня СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> у больных с ОПП на 1-м этапе исследования не отличались (p=0,786).

Таблица 9 - Динамика уровня sCr и СКФ<sub>кр</sub> у пациентов с ХБП С2

Категория пациентов	Пациенты СФП	Пациенты ОПП	p
Показатели и этапы исследования			
<b>Исходный</b> sCr (мкмоль/л)	82,0 (72,0; 90,0)		
<b>1-е сутки</b> sCr (мкмоль/л)	84,5 (78,0; 96,0)	126,0 (120,0; 127,0)	p1<0,001 p2<0,001
<b>10-е сутки</b> sCr (мкмоль/л)	80,0 (76,0; 93,0)	121,5 (119,0; 129,0)	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,786
<b>Исходный</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	73,0 (67,0; 78,5)		
<b>1-е сутки</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	74,0 (72,0; 84,0)	40,0 (40,0; 46,0)	p1<0,001 p2<0,001
<b>10-е сутки</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	75,0 (72,0; 82,0)	47,5 (47,0; 50,0)	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,002

Примечание: p1 - достоверность отличия показателя при ОПП с исходным показателем;

p2 - достоверность отличия показателя при ОПП с показателем пациентов с СФП на этапе исследования;

p3 - достоверность отличия показателей пациентов с ОПП на 1-м и 2-м этапах исследования.

На 2-м этапе исследования было установлено, что все 3 (7,7%) случая ОПП по двум показателям восстановились до исходного уровня. Они перешли в категорию пациентов с СФП. Изолированное восстановление СКФ<sub>цист</sub> (на фоне неизмененного в ходе исследования СКФ<sub>кр</sub>) произошло в 1-м (2,6%) случае, что увеличило число пациентов с СФП. Изолированного восстановления СКФ<sub>кр</sub> не было. Общее количество ОПП (состояло только из ОПП по СКФ<sub>цист</sub>) сохранившихся с 1-го этапа было у 7-ми (17,9%) пациентов. У этих больных по-прежнему наблюдались статистически значимые отличия от аналогичной характеристики пациентов с СФП: уровень цистатина С был выше на 65,7%,

СКФ<sub>цист</sub> ниже на 30,7%. Отклонение от исходного показателя было на прежнем уровне. Достоверных различий между значениями цистатина С и СКФ<sub>цист</sub> у больных с ОПП на 1-м и 2-м этапах исследования не было выявлено. В это же время зарегистрированы новые случаи повышения уровня sCr. Это произошло у 6 из 8 исследуемых с ОПП по СКФ<sub>цист</sub>, они перешли в категорию больных с ОПП по 2-м показателям, и всего их стало 6 (15,4%). При этом, на 2-м этапе исследования, sCr и СКФ<sub>кр</sub> достоверно отличались от аналогичных исходных характеристик и характеристик пациентов с СФП. Показатель sCr при ОПП на 2-м этапе был выше исходного на 45,6% и выше уровня при СФП на 51,2%. СКФ<sub>кр</sub> при ОПП была ниже исходной на 37,3% и ниже уровня пациентов с СФП на 31,9%. Общее количество ОПП на 2-м этапе было 7 (17,9%). Пациентов с СФП - 32 (82,1%). Динамика количества ОПП и восстановлений функции почек показана на рисунке 2.

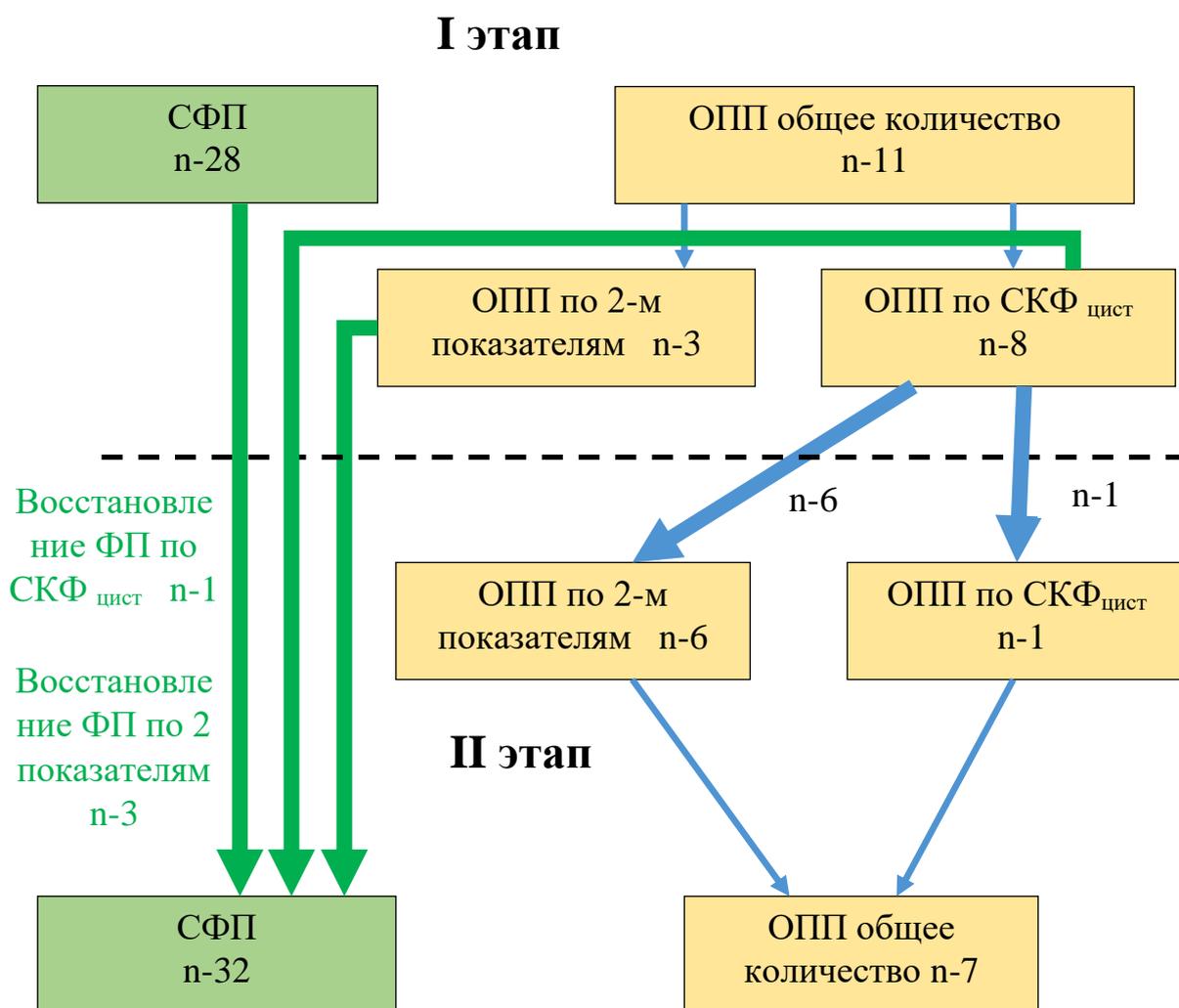


Рисунок 2 - Динамика количества ОПП у пациентов с ХБП С2

Ретроспективно были изучены исходные показатели  $sCr$  и  $СКФ_{кр}$  отдельно для пациентов с СФП (учитывалась стабильность  $СКФ_{кр}$  и  $СКФ_{цист}$  на всех этапах исследования) и для пациентов с ОПП (учитывалось изолированное или параллельное снижение  $СКФ_{кр}$  и  $СКФ_{цист}$  на одном или 2-х этапах исследования). Статистически значимых различий между исходными показателями у пациентов с разной реакцией функции почек в ходе терапии ОДСН установлено не было.

Оценка СКФ разными методами у пациентов с СФП не выявила достоверных отличий в ходе наблюдения. Сравнение  $СКФ_{кр}$  и  $СКФ_{цист}$  на 1-м этапе исследования

у пациентов с ОПП по 2-м показателям показало, что СКФ<sub>кр</sub> была ниже на 17,5% ( $p = 0,002$ ) и соответствовала ХБП С3б, а СКФ<sub>цист</sub> находилась в пределах ХБП С3а. Еще у 8-ми (20,5%) исследуемых, в это же время, снижалась только СКФ<sub>цист</sub>, но позднее (на 2-м этапе исследования) у 6-ти (15,4%) из них, параллельно, происходило уменьшение СКФ<sub>кр</sub>. Учитывая это можно предположить, что изменения уровня цистатина С были ранними проявлениями ОПП, а изменения уровня sCr появились позже. На рисунке 3 отражено количество пациентов с СФП и с ОПП на этапах исследования. Отдельно показано изменение количества случаев ОПП установленное по 1-му показателю (по СКФ<sub>цис</sub>) и по 2-м (СКФ<sub>цис</sub> и СКФ<sub>кр</sub>).

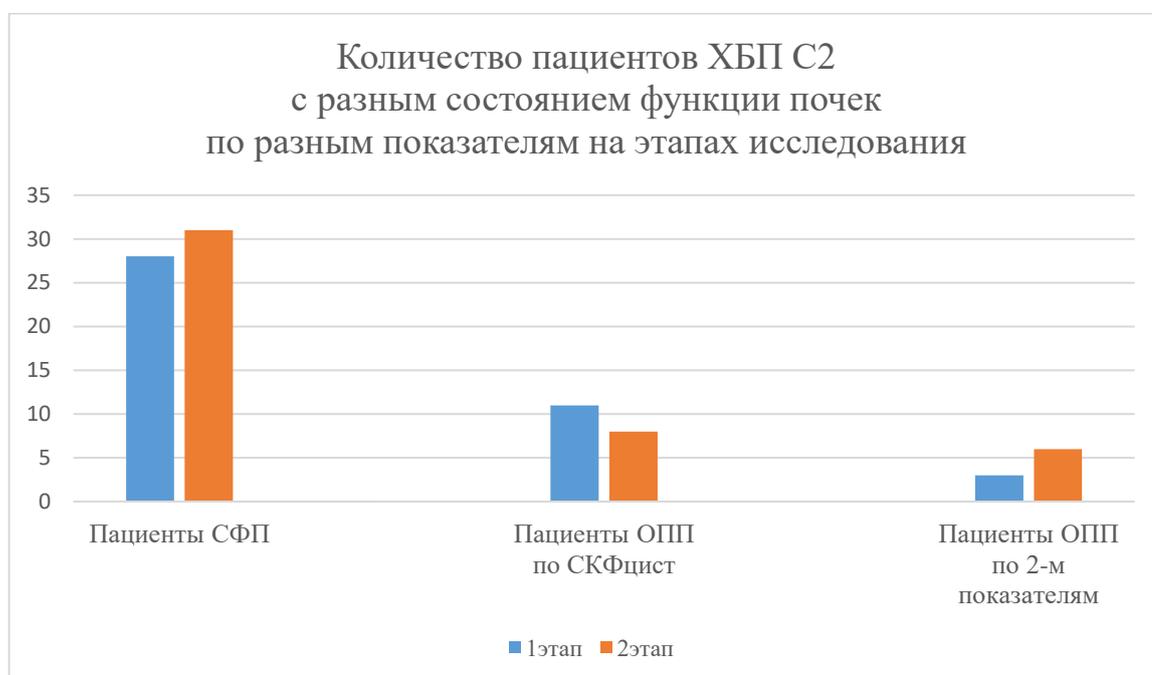


Рисунок 3 – Количество пациентов ХБП С2 с разным состоянием функции почек по разным показателям на этапах исследования

На 2-м этапе исследования у всех 6-ти (15,4%) пациентов с ОПП по 2-м показателям статистически значимого отличия между показателями СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> не было ( $p = 0,436$ ). В тоже самое время у 1-го (2,6%) пациента сохранялось изолированное снижение СКФ<sub>цист</sub> (без СКФ<sub>кр</sub>). Восстановление до исходного СКФ по 2-м показателям произошло у 3-х (7,7%), по СКФ<sub>цист</sub> у 1-го (2,6%) пациентов. Функция почек по всем показателям не была скомпрометирована на 1-м этапе у 28 (71,8%), на 2-м этапе у 32 (79,5%) пациентов.

### 3.2 Диагностика острого повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек С3а

По «базальному значению»  $sCr$ , у 32-х пациентов (25,6%) на амбулаторном этапе медицинской помощи установлена ХБП С3а. Показатель  $sCr$  у них был на уровне 103,0 (102,0; 116,5) мкмоль/л, СКФ<sub>кр</sub> составила 53,0 (47,5; 55,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Оценка состояния функции почек показала, что на 1-м этапе исследования общее количество ОПП составило 10 (31,3%) случаев. В том числе, у 6-ти (18,8%) больных только по показателю СКФ<sub>цист</sub> на фоне стабильного уровня СКФ<sub>кр</sub>. Это сопровождалось снижением СКФ<sub>цист</sub> на 30,2% до 37,0 (36,5; 40,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, по сравнению с исходной СКФ<sub>кр</sub> (таблица 10). У этих же больных на 1-м этапе исследования установлены статистически значимые отличия от аналогичных характеристик пациентов с СФП: уровень цистатина С был выше на 48,2%, СКФ<sub>цист</sub> ниже на 30,1%. Функция почек по указанной характеристике не изменялась на этом этапе исследования у 22 пациентов (78,8%), а по уровню СКФ<sub>кр</sub> у 28 (87,5%).

Таблица 10 - Динамика уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub> у пациентов с ХБП С3а

Показатели и этапы исследования	Пациенты СФП	Пациенты ОПП	р
<b>Исходный</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	53,0 (47,5; 55,0)		
<b>1-е сутки</b> Цистатин С (мг/л)	1,39 (1,35; 1,44)	2,06 (1,87; 2,29)	p2<0,001
<b>10-е сутки</b> Цистатин С (мг/л)	1,34 (1,28; 1,42)	2,11 (2,03; 2,40)	p2<0,001 p3=0,169
<b>1-е сутки</b> СКФ <sub>цист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	53,0 (51,0; 55,0)	37,0 (36,5; 40,0)	p1<0,001 p2<0,001

<b>10-е сутки</b> СКФ <sub>цист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	55,5 (51,5; 58,0)	36,5 (35,0; 39,5)	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,069
--	----------------------	----------------------	----------------------------------

Примечание: p1 - достоверность отличия показателя при ОПП с исходным показателем;

p2 - достоверность отличия показателя при ОПП с показателем пациентов с СФП на этапе исследования;

p3 - достоверность отличия показателей пациентов ОПП на 1-м и 2-м этапах исследования.

Оценка состояния функции почек у пациентов с ХБП С3а по уровню sCr и СКФ<sub>кр</sub> на 1-м этапе исследования продемонстрировала, что нарушения по этим показателям регистрировались реже, чем нарушения по уровню цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>. Кроме того, не было изолированного ухудшения функции почек по sCr и СКФ<sub>кр</sub>, без параллельного изменения уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>. Установлено 4 (12,5%) ОПП по 2-м показателям (СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub>). У этих больных, на фоне характерного изменения уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>, наблюдалось снижение СКФ<sub>кр</sub>. Это проявлялось статистически значимым повышением sCr на 53,7% и снижением СКФ<sub>кр</sub> на 43,2%, по сравнению с «базальными значениями» (таблица 11). У этих больных наблюдались достоверные отличия с соответствующими характеристиками пациентов с СФП: sCr был выше на 55,6%, а СКФ<sub>кр</sub> ниже на 35,2%. Отрицательная динамика по показателям sCr и СКФ<sub>кр</sub> во всех случаях сопровождалась негативным изменением уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>. Результаты определения СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> у больных с ОПП не отличались (p=0,786).

Таблица 11 - Динамика уровня sCr и СКФ<sub>кр</sub> у пациентов с ХБП С3а

Категория пациентов	Пациенты СФП	Пациенты ОПП	р
Показатели и этапы исследования			
<b>Исходный</b> sCr (мкмоль/л)	110,0 (96,0; 116,5)		
<b>1-е сутки</b> sCr (мкмоль/л)	108,0 (94,5; 114,0)	168,0 (145,0; 176,8)	p1<0,001 p2<0,001
<b>10-е сутки</b> sCr (мкмоль/л)	108,0 (100,0-112,0)	165,8 (138,0-170,0)	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,660
<b>Исходный</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	53,0 (47,5; 55,0)		
<b>1-е сутки</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	52,0 (49,0; 53,0)	36,0 (35,5; 38,0)	p1<0,001 p2<0,001
<b>10-е сутки</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	52,0 (50,0; 52,0)	34,0 (33,0; 41,0)	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,281

Примечание: р1 - достоверность отличия показателя при ОПП с исходным показателем;

р2 - достоверность отличия показателя при ОПП с показателем пациентов с СФП на этапе исследования;

р3 - достоверность отличия показателей пациентов ОПП на 1-м и 2-м этапах исследования.

На 2-м этапе исследования у одного из 4-х пациентов с ОПП по 2-м показателям функция почек, нарушенная на 1-м этапе, восстановилась до исходной стадии ХБП С3а. Восстановление наблюдалось по всем характеристикам (sCr и цистатина С). Пациент был отнесен к категории СФП. Изолированное восстановление СКФ<sub>цист</sub> (на фоне неизмененного в ходе исследования СКФ<sub>кр</sub>) произошло в 1-м (3,1%) случае (перешел в категорию СФП). Изолированного восстановления СКФ<sub>кр</sub> не было. Общее количество ОПП, сохранившееся с 1-го этапа исследования было 8 (25,0%), из них 5 по СКФ<sub>цист</sub> и 3 по 2-м показателям. Новый случай ОПП по СКФ<sub>цист</sub> на 2-м этапе исследования зарегистрирован у 1-го больного (из категории СФП на 1-м этапе). Число ОПП по 2-м показателям

увеличилось до 8-ми (25,0%) за счет повышения  $sCr$  и снижение  $СКФ_{кр}$  еще у 5-ти (15,6%) исследуемых, у которых на фоне ОПП по  $СКФ_{цист}$  ранее этого не наблюдалось. Показатель  $sCr$  при ОПП на 2-м этапе был выше исходного на 50,1% и выше уровня пациентов с СФП на 52,7%. Сравнение с предыдущим этапом показателей  $sCr$  и  $СКФ_{кр}$  у больных с ОПП не установило достоверных отличий. Снижение  $СКФ_{цист}$  от исходного значения  $СКФ_{кр}$  на 2-м этапе исследования составило 31,1%. При этом  $СКФ_{цист}$  статистически значимо отличалась от аналогичной характеристики пациентов с СФП: уровень цистатина С был выше на 57,4%,  $СКФ_{цист}$  ниже на 34,2%. Достоверных различий между значениями цистатина С и  $СКФ_{цист}$  у больных с ОПП на 1-м и 2-м этапах исследования не было. Общее количество ОПП составило 9 (28,1%) случаев.

Ретроспективно были изучены исходные показатели  $sCr$  и  $СКФ_{кр}$  отдельно для пациентов с СФП (учитывалась стабильность  $СКФ_{кр}$  и  $СКФ_{цист}$  на всех этапах исследования) и для пациентов с ОПП (учитывалось изолированное или параллельное снижение  $СКФ_{кр}$  и  $СКФ_{цист}$  на одном или обоих этапах исследования). Достоверных различий между исходными показателями у пациентов с разной реакцией функции почек в ходе терапии ОДСН установлено не было.

Оценка  $СКФ$  разными методами у пациентов с СФП не выявила статистически значимых различий в ходе исследования. При ОПП, на 1-м этапе исследования, наблюдалось одновременное снижение до одинакового уровня  $СКФ_{кр}$  и  $СКФ_{цист}$  в 4-х (12,5%) случаях. Еще у 6-ти (18,8%) исследуемых, в это же время, ухудшалась только  $СКФ_{цист}$ , но позже (на 2-м этапе исследования) у 5-ти (15,6%) из них параллельно происходило снижение  $СКФ_{кр}$ . Учитывая это, можно предположить, что изменения уровня цистатина С были ранними проявлениями ОПП, а изменения уровня  $sCr$  появились позже.

На 2-м этапе исследования у 8-ми (25,0%) пациентов ОПП подтверждалось двумя методами. При этом, достоверного различия между показателями  $СКФ_{кр}$  и  $СКФ_{цист}$  не было ( $p = 0,377$ ). Эти характеристики соответствовали ХБП С3б. В тоже самое время у 1-го (3,1%) больного появилось изолированное снижение  $СКФ_{цист}$

(без СКФ<sub>кр</sub>) до уровня ХБП С3б. Восстановление до исходного СКФ по 2-м показателям произошло у 1-го (3,1%), по СКФ<sub>цист</sub> у 1-го (3,1%) пациентов. Функция почек по всем показателям не была скомпрометирована на 1-м этапе у 22 (68,7%), на 2-м этапе у 23 (71,9%) пациентов. На рисунке 4 отражено количество пациентов с СФП и с ОПП на этапах исследования.

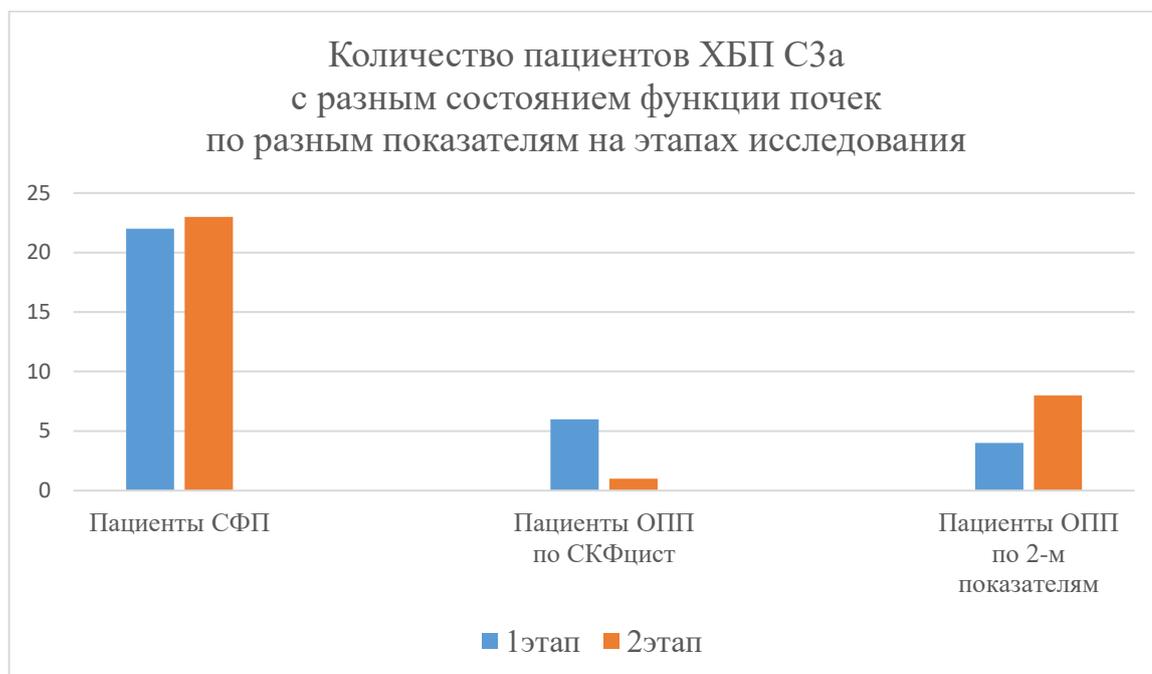


Рисунок 4 – Количество пациентов ХБП С3а с разным состоянием функции почек по разным показателям на этапах исследования

### 3.3 Диагностика острого повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек С3б

По «базальному значению» sCr, у 33-х пациентов (26,4%) на амбулаторном этапе медицинской помощи установлена ХБП С3б. Медиана sCr у них установлена 138,0 (129,0; 145,0) мкмоль/л, СКФ<sub>кр</sub> составила 39,0 (36,0; 42,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Оценка состояния функции почек показала, что на 1-м этапе исследования общее количество ОПП составило 12 (31,3%) случаев. В том числе, у 8-ти (24,2%) больных только по показателю СКФ<sub>цист</sub> на фоне стабильного уровня СКФ<sub>кр</sub>. Это

сопровождалось снижением показателя на 35,9% по сравнению с исходной СКФ<sub>кр</sub> до 25,0 (21,0; 27,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (таблица 12). У этих же больных на 1-м этапе исследования установлены достоверные отличия от аналогичных характеристик пациентов с СФП: уровень цистатина С был выше на 52,1%, СКФ<sub>цист</sub> ниже на 35,1%. Функция почек по указанной характеристике не изменялась на этом этапе исследования у 25 пациентов (75,8%), а по уровню СКФ<sub>кр</sub> у 29 (87,9%).

Таблица 12 - Динамика уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub> у пациентов с ХБП С3б

Категория пациентов	Пациенты СФП	Пациенты ОПП	p
Показатели и этапы исследования			
<b>Исходный</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	39,0 (36,0; 42,0)		
<b>1-е сутки</b> Цистатин С (мг/л)	1,94 (1,81; 2,09)	2,95 (2,87; 3,21)	p2<0,001
<b>10-е сутки</b> Цистатин С (мг/л)	1,95 (1,85; 2,11)	3,01 (2,84; 3,05)	p2<0,001 p3=0,665
<b>1-е сутки</b> СКФ <sub>цист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	38,5 (35,0; 42,0)	25,0 (21,0; 27,0)	p1<0,001 p2<0,001
<b>10-е сутки</b> СКФ <sub>цист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	41,0 (39,0; 44,0)	24,0 (23,5; 28,0)	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,670

Примечание: p1 - достоверность отличия показателя при ОПП с исходным показателем;

p2 - достоверность отличия показателя при ОПП с показателем пациентов с СФП на этапе исследования;

p3 - достоверность отличия показателей пациентов ОПП на 1-м и 2-м этапах исследования.

Оценка состояния функции почек у пациентов с ХБП С3б по уровню sCr и СКФ<sub>кр</sub> на 1-м этапе исследования продемонстрировала, что нарушения по этим показателям регистрировались реже, чем нарушения по уровню цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>. Кроме того, не было изолированного ухудшения функции почек по sCr и СКФ<sub>кр</sub>, без параллельного изменения уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>. Установлено 4 (13,8%) ОПП по 2-м показателям (СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub>). У этих больных, на фоне

характерного изменения уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>, наблюдалось снижение СКФ<sub>кр</sub>. Это проявлялось достоверным повышением sCr на 55,6% и снижением СКФ<sub>кр</sub> на 39,4%, по сравнению с «базальными значениями» (таблица 13). У этих больных наблюдались статистически значимые отличия с соответствующими характеристиками пациентов с СФП: sCr был выше на 53,9%, а СКФ<sub>кр</sub> ниже на 38,4%. Отрицательная динамика по показателям sCr и СКФ<sub>кр</sub> во всех случаях сопровождалась негативным изменением уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>. Результаты СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> у больных с ОПП на 1-м этапе не отличались (p=0,572).

Таблица 13 - Динамика уровня sCr и СКФ<sub>кр</sub> у пациентов с ХБП С3б

Категория пациентов	Пациенты СФП	Пациенты ОПП	p
Показатели и этапы исследования			
<b>Исходный</b> sCr (мкмоль/л)	138,0 (129,0; 145,0)		
<b>1-е сутки</b> sCr (мкмоль/л)	139,0 (131,0; 149,0)	214,0 (199,0; 232,0)	p1<0,001 p2<0,001
<b>10-е сутки</b> sCr (мкмоль/л)	135,0 (133,0; 139,0)	212,0 (191,0; 217,0)	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,092
<b>Исходный</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	39,0 (37,0; 42,0)		
<b>1-е сутки</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	40,0 (38,0; 42,0)	24,0 (24,0; 28,0)	p1<0,001 p2<0,001
<b>10-е сутки</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	40,0 (40,0; 43,0)	25,0 (25,0; 28,0)	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,809

Примечание: p1 - достоверность отличия показателя при ОПП с исходным показателем;

p2 - достоверность отличия показателя при ОПП с показателем пациентов с СФП на этапе исследования;

p3 - достоверность отличия показателей пациентов ОПП на 1-м и 2-м этапах исследования.

На 2-м этапе исследования у одного из 4-х пациентов с ОПП по 2-м показателям функции почек, нарушенной на 1-м этапе, восстановилась до исходной стадии ХБП С3б. Улучшение наблюдалось по всем характеристикам (sCr и цистатина С). Пациент был отнесен к категории СФП. Изолированное восстановление СКФ<sub>цист</sub> (на фоне неизмененного в ходе исследования СКФ<sub>кр</sub>) произошло в 3-х (9,1%) случаях (перешли в категорию СФП). Изолированного восстановления СКФ<sub>кр</sub> не было. Общее количество ОПП, сохранившееся с 1-го этапа исследования было 8 (24,2%), из них 5 по СКФ<sub>цист</sub> и 3 по 2-м показателям. Несмотря на 1 случай восстановления, число ОПП по 2-м показателям увеличилось до 6-ти (18,2%), за счет повышения sCr и снижение СКФ<sub>кр</sub> еще у 3-х (9,1%) исследуемых, у которых на фоне ОПП по СКФ<sub>цист</sub> ранее этого не наблюдалось. Показатель sCr при ОПП на 2-м этапе был выше исходного на 53,6% и выше уровня пациентов с СФП на 57,1%. Сравнение с предыдущим этапом показателей sCr и СКФ<sub>кр</sub> у больных с ОПП не установило достоверных отличий. ОПП по СКФ<sub>цист</sub> на 2-м этапе зарегистрировано у 3-х (9,1%) больных (у 2-х сохранялось с 1-го этапа исследования и у 1-го развилось за время терапии). Снижение СКФ<sub>цист</sub> от исходного значения СКФ<sub>кр</sub> на 2-м этапе исследования составило 38,5%. Этот показатель статистически значимо отличался от аналогичных характеристик пациентов с СФП: уровень цистатина С был выше на 54,3%, СКФ<sub>цист</sub> ниже на 41,4%. Достоверных различий между значениями цистатина С и СКФ<sub>цист</sub> у больных с ОПП на 1-м и 2-м этапах исследования не было. Общее количество ОПП составило 9 (27,3%) случаев.

Ретроспективно были изучены исходные показатели sCr и СКФ<sub>кр</sub> отдельно для пациентов с СФП (учитывалась стабильность СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> на всех этапах исследования) и для пациентов с ОПП (учитывалось изолированное или параллельное снижение СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> на одном или обоих этапах исследования). Достоверных различий между исходными показателями у пациентов с разной реакцией функции почек в ходе терапии ОДСН установлено не было.

Оценка СКФ разными методами у пациентов с СФП не выявила статистически значимых различий в ходе исследования. При ОПП, на 1-м этапе исследования, наблюдалось одновременное снижение до одинакового уровня СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> в 4-х случаях. Еще у 8-ми исследуемых, в это же время, ухудшалась только СКФ<sub>цист</sub>, но позже (на 2-м этапе исследования) у 3-х из них параллельно происходило снижение СКФ<sub>кр</sub>. Учитывая это, можно предположить, что изменения уровня цистатина С были ранними проявлениями ОПП, а изменения уровня sCr появились позже.

На 2-м этапе исследования у 6-ти пациентов ОПП подтверждалось двумя методами. При этом, достоверного различия между показателями СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> не было ( $p = 0,415$ ). В то же самое время у 3-х (9,1%) больных (с СФП на 1-м этапе исследования) установлено изолированное снижение СКФ<sub>цист</sub> (без СКФ<sub>кр</sub>). Восстановление до исходного СКФ по 2-м показателям произошло у 1-го (3,0%), по СКФ<sub>цист</sub> у 3-х (9,1%) пациентов. Функция почек по всем показателям не была скомпрометирована на 1-м этапе исследования у 21-го (65,6%), на 2-м у 22-х (68,8%) пациентов. На рисунке 5 отражено количество пациентов с СФП и с ОПП на этапах исследования.

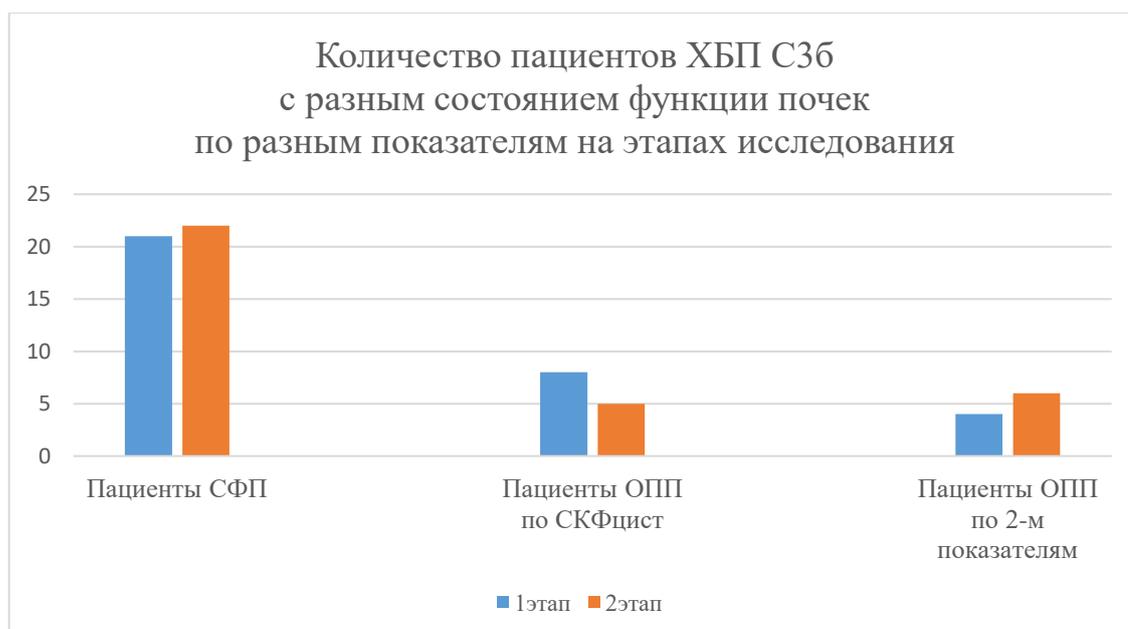


Рисунок 5 - Количество пациентов ХБП С3б с разным состоянием функции почек по разным показателям на этапах исследования

### 3.4 Диагностика острого повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек С4

По «базальному значению»  $sCr$ , у 21-го пациента (16,8%) на амбулаторном этапе медицинской помощи установлена ХБП С4. Показатель  $sCr$  у них был на уровне 191,0 (179,0; 228,0) мкмоль/л, СКФ<sub>кр</sub> составила 27,0 (24,0; 29,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Оценка состояния функции почек показала, что на 1-м этапе исследования общее число ОПП составило 4 (19,1%) случая (все ОПП по 2-м показателям). Это сопровождалось снижением СКФ<sub>цист</sub> на 36,0% по сравнению с исходной СКФ<sub>кр</sub> до 17,0 (16,0;17,0) мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (таблица 14). Отличия от аналогичных характеристик пациентов с СФП составили: уровень цистатина С был выше на 52,1%, СКФ<sub>цист</sub> ниже на 35,1%. Повышение  $sCr$  произошло на 52,8% и снижение СКФ<sub>кр</sub> на 39,4%, по сравнению с «базальными значениями» (таблица 15). У этих больных наблюдались достоверные отличия с соответствующими характеристиками пациентов с СФП:  $sCr$  был выше на 55,3%, а СКФ<sub>кр</sub> ниже на 33,3%. Отрицательная динамика по показателям  $sCr$  и СКФ<sub>кр</sub> во всех случаях сопровождалась негативным изменением уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>. Показатели СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> у больных с ОПП на 1-м этапе не отличались ( $p=0,102$ ). Функция почек не изменялась на этом этапе исследования у 17-ти пациентов (80,9%).

Таблица 14 - Динамика уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub> у пациентов с ХБП С4

Категория пациентов	Пациенты СФП	Пациенты ОПП	p
Показатели и этапы исследования			
<b>Исходный</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	27,0 (24,0; 29,0)		

<b>1-е сутки</b> Цистатин С (мг/л)	2,63 (2,31; 2,80)	3,63 (3,42; 3,81)	p2<0,001
<b>10-е сутки</b> Цистатин С (мг/л)	2,71 (2,66; 2,91)	3,52 (3,33; 3,60)	p2<0,001 p3=0,132
<b>1-е сутки</b> СКФ <sub>цист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	26,5 (23,0; 27,0)	17,0 (16,0; 17,0)	p1<0,001 p2<0,001
<b>10-е сутки</b> СКФ <sub>цист</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	26,0 (24,0; 29,0)	18,0 (15,0; 18,0)	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,393

Примечание: p1 - достоверность отличия показателя при ОПП с исходным показателем;

p2 - достоверность отличия показателя при ОПП с показателем пациентов с СФП на этапе исследования;

p3 - достоверность отличия показателей пациентов ОПП на 1-м и 2-м этапах исследования.

Таблица 15 - Динамика уровня sCr и СКФ<sub>кр</sub> у пациентов с ХБП С4

Категория пациентов Показатели и этапы исследования	Пациенты СФП	Пациенты ОПП	p
<b>Исходный</b> sCr (мкмоль/л)	191,0 (179,0; 228,0)		
<b>1-е сутки</b> sCr (мкмоль/л)	188,0 (180,0; 199,0)	292,0 (261,0; 299,0)	p1<0,001 p2<0,001
<b>10-е сутки</b> sCr (мкмоль/л)	190,0 (177,0; 194,0)	297,0 (275,0; 300,0)	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,818
<b>Исходный</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	27,0 (24,0; 29,0)		
<b>1-е сутки</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	26,0 (24,0; 28,0)	18,0 (16,0; 18,0)	p1<0,001 p2<0,001
<b>10-е сутки</b> СКФ <sub>кр</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	26,0 (26,0; 28,0)	19,0 (17,0; 19,0)	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,128

Примечание: p1 - достоверность отличия показателя при ОПП с исходным показателем;

p2 - достоверность отличия показателя при ОПП с показателем пациентов с СФП на этапе исследования;

p3 - достоверность отличия показателей пациентов ОПП на 1-м и 2-м этапах исследования.

На 2-м этапе исследования один из 4-х пациентов с ОПП по 2-м показателям показал восстановление функции почек, нарушенной на 1-м этапе, до исходного уровня. Восстановление наблюдалось по уровням  $sCr$  и цистатина С. Пациент был отнесен к категории СФП. Число ОПП по 2-м показателям снизилось до 3-х (14,3%). Уровень цистатина С был выше на 29,8%,  $СКФ_{цист}$  ниже на 30,7%, чем аналогичные характеристики пациентов с СФП. Отклонение от исходного показателя составило 33,3%. Достоверных различий между значениями цистатина С и  $СКФ_{цист}$  у больных с ОПП на 1-м и 2-м этапах исследования не было. При этом,  $sCr$  и  $СКФ_{кр}$  статистически значимо отличались от аналогичных исходных характеристик и характеристик пациентов с СФП на этом же этапе исследования. Показатель  $sCr$  при ОПП на 2-м этапе был выше исходного на 55,5% и выше уровня при СФП на 56,3%.  $СКФ_{кр}$  при ОПП была ниже исходной на 29,6% и ниже уровня пациентов с СФП на 27,2%. Сравнение с предыдущим этапом показателей  $sCr$  и  $СКФ_{кр}$  у больных с ОПП достоверных отличий не показало ( $p=0,342$ ). Вновь выявленных случаев ухудшения функции почек не зарегистрировано.

Ретроспективно были изучены исходные показатели  $sCr$  и  $СКФ_{кр}$  отдельно для пациентов с СФП (учитывалась стабильность  $СКФ_{кр}$  и  $СКФ_{цист}$  на всех этапах исследования) и для пациентов с ОПП (учитывалось изолированное или параллельное снижение  $СКФ_{кр}$  и  $СКФ_{цист}$  на одном или обоих этапах исследования). Достоверных различий между исходными показателями у пациентов с разной реакцией функции почек в ходе терапии ОДСН установлено не было.

### **3.5 Влияние стадии хронической болезни почек на вероятность развития острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности**

Анализ числа ОПП у пациентов с разными стадиями ХБП на этапах исследования не выявил статистически значимых различий. Результаты анализа

приведены в таблицах 16 и 17. Это показало, что исходная стадия ХБП не оказывала влияния на вероятность развития ОПП у пациентов с ОДСН.

Таблица 16 - Состояние функции почек у пациентов с разными стадиями ХБП на 1-м этапе исследования

Стадия ХБП (n) Число ОПП	C2 n=39	C3a n=32	C3б n=33	C4 n=21	p
ОПП по СКФ <sub>цист</sub> (n/%)	8/20,5%	6/18,6%	8/24,2%		p1=0,979 p2=0,965 p4=0,949
ОПП по 2-м показателям (n/%)	3/7,7%	4/12,5%	4/12,1%	4/19,1%	p1=0,908 p2=0,914 p3=0,897 p4=0,993 p5=0,944 p6=0,940
Общее количество ОПП (n/%)	11/ 28,2%	10/ 31,3%	12/ 36,6%	4/ 19,1,%	p1=0,979 p2=0,954 p3=0,921 p4=0,996 p5=0,924 p6=0,901
Пациенты с СФП (n/%)	28/ 71,7%	22/ 68,8%	21/ 63,6%	17/ 80,1%	p1=0,991 p2=0,884 p3=0,973 p4=0,993 p5=0,997 p6=0,982

Примечание:

- p1- достоверность различий показателей пациентов с ХБП 2 и ХБП 3а;
- p2 - достоверность различий показателей пациентов с ХБП 2 и ХБП 3б;
- p3 - достоверность различий показателей пациентов с ХБП 2 и ХБП 4;
- p4 - достоверность различий показателей пациентов с ХБП 3а и ХБП 3б;
- p5 - достоверность различий показателей пациентов с ХБП 3а и ХБП 4;
- p6 - достоверность различий показателя пациентов с ХБП 3б и ХБП 4.

Таблица 17 - Состояние функции почек у пациентов с разными стадиями ХБП на 2-м этапе исследования

Стадия ХБП (n)	C2 n=39	C3a n=32	C3б n=33	C4 n=21	p
Число ОПП					
ОПП по СКФ <sub>цист</sub> (n/%)	1/2,6%	1/3,1%	3/9,1%		p1=0,964 p2=0,808 p4=0,849
ОПП по 2-м показателям (n/%)	6/ 15,4%	8/ 25,0%	6/ 18,2%	3/ 14,3%	p1=0,904 p2=0,962 p3=0,994 p4=0,971 p5=0,961 p6=0,992
Общее количество ОПП (n/%)	7/ 17,9%	9/ 28,1%	9/ 27,3%	3/ 14,3%	p1=0,915 p2=0,934 p3=0,952 p4=0,993 p5=0,893 p6=0,877
Пациенты с СФП (n/%)	32/ 82,1%	23/ 71,9%	24/ 72,7%	18/ 85,7%	p1=0,972 p2=0,972 p3=0,994 p4=0,997 p5=0,914 p6=0,918

Примечание:

- p1- достоверность различий показателей пациентов с ХБП 2 и ХБП 3а;
- p2 - достоверность различий показателей пациентов с ХБП 2 и ХБП 3б;
- p3 - достоверность различий показателей пациентов с ХБП 2 и ХБП 4;
- p4 - достоверность различий показателей пациентов с ХБП 3а и ХБП 3б;
- p5 - достоверность различий показателей пациентов с ХБП 3а и ХБП 4;
- p6 - достоверность различий показателя пациентов с ХБП 3б и ХБП 4.

### 3.6 Сравнительная оценка диагностики острого повреждения почек по уровню цистатина С и креатинина сыворотки у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Оценка состояния функции почек у больных с ОДСН со всеми стадиями ХБП показала, что на 1-м этапе исследования общее количество ОПП составило 37 (29,6%) случаев. В том числе, у 23-х (18,4%) больных только по показателю СКФ<sub>цист</sub> на фоне стабильного уровня СКФ<sub>кр</sub>. Это проявлялось снижением СКФ<sub>цист</sub>, по сравнению с исходным показателем СКФ<sub>кр</sub> в среднем на 33,9% ( $p < 0,001$ ). Такие явления мы связывали с развитием ОДСН. Функция почек по указанной характеристике не изменялась на этом этапе исследования у 88 пациентов (70,4%), а по уровню СКФ<sub>кр</sub> у 111 (88,8%). Показатель СКФ<sub>цист</sub> при ОПП был ниже на 34,1%, по сравнению с аналогичным значением пациентов с СФП ( $p < 0,001$ ). Также было установлено 14 (11,2%) ОПП по 2-м показателям (СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub>). У этих больных, на фоне характерного изменения уровня цистатина С и СКФ<sub>цист</sub>, наблюдалось снижение СКФ<sub>кр</sub>, по сравнению с исходным показателем в среднем на 37,2% ( $p < 0,001$ ). Уровень sCr при этом повышался на 53,1%. Значение СКФ<sub>кр</sub> больных с ОПП было ниже на 36,5%, а sCr выше на 48,9% по сравнению с аналогичными характеристиками пациентов с СФП ( $p < 0,001$ ). Показатели СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> у больных с ОПП не отличались ( $p = 0,214$ ). Изолированного снижения СКФ<sub>кр</sub> у пациентов с ОДСН не выявлено. Сравнительный анализ тяжести ОДСН по ШОКС на 1-м этапе исследования у больных с ОПП и СФП не показал достоверных отличий ( $p = 0,767$ ).

На 2-м этапе исследования было выявлено 10 (8,0%) случаев восстановления функции почек до исходного уровня у больных с ОПП. Они перешли в категорию пациентов с СФП. У 6 (4,8%) восстановились оба ранее измененных показателя и у 4-х (3,2%) только СКФ<sub>цист</sub>, которая была снижена на 1-м этапе без параллельного отклонения СКФ<sub>кр</sub>. Отдельного восстановления СКФ<sub>кр</sub> не было. ОПП по 2-м показателям сохранялось у 8-ми (6,4%) пациентов, по СКФ<sub>цист</sub> у 17 (13,6%). Общее количество ОПП сохранялось с 1-го этапа у 25 (20,0%) исследуемых. В это же

время зарегистрированы новые случаи отклонения показателей функции почек. В том числе у 15 из 17 исследуемых с ОПП по СКФ<sub>цист</sub> повысился уровень sCr, они перешли в категорию больных с ОПП по 2-м показателям, и всего их стало 23 (18,4%). Снижение СКФ<sub>кр</sub> при этом, по сравнению с исходным значением, составило 32,9% ( $p < 0,001$ ). Уровень sCr был выше на 51,7%, чем исходный ( $p < 0,001$ ) и на 46,9%, чем у пациентов с СФП ( $p < 0,001$ ). Ухудшения СКФ<sub>кр</sub> на 2-м этапе без параллельного низкого СКФ<sub>цист</sub> не наблюдалось. Больных с ОПП по СКФ<sub>цист</sub> осталось 2 (1,6%), но на 2-м этапе установлены 3 (2,4%) новых случая и всего их стало 5 (4,0%). СКФ<sub>цист</sub> у них, по сравнению с исходным показателем СКФ<sub>кр</sub>, была снижена на 34,6% ( $p < 0,001$ ) и на 34,3% по сравнению с аналогичным показателем пациентов с СФП ( $p < 0,001$ ). Общее количество ОПП на 2-м этапе было 28 (22,4%). Пациентов с СФП - 97 (77,6%).

Сравнительный анализ тяжести ОДСН на 2-м этапе исследования показал, что у пациентов с СФП количество баллов по ШОКС было  $3,9 \pm 0,33$ , а при ОПП на 9,1% выше ( $4,3 \pm 0,41$  балла). Эти отличия были достоверными ( $p = 0,018$ ). Количество ОПП по разным показателям и количество восстановлений функции почек у пациентов с ОДСН на этапах исследования представлены в таблице 18.

Таблица 18 - 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%

Наши наблюдения показали, что у 23 (18,6%) больных ОПП регистрировалось на 1-м и 2-м этапах исследования. Все эти пациенты выявлены на 1-м этапе исследования при изучении уровня цистатина С. Изучение сывороточного sCr на 1-м этапе позволило установить ОПП только у 8-ми (6,4%) из этих исследуемых. Различия в количестве выявленных ОПП по разным показателям на 1-м этапе исследования были достоверными ( $p=0,002$ ). Увеличение количества изменений по показателям sCr на 2-м этапе исследования у больных с ОПП по СКФ<sub>цист</sub> на 1-м этапе показано на рисунке 6.

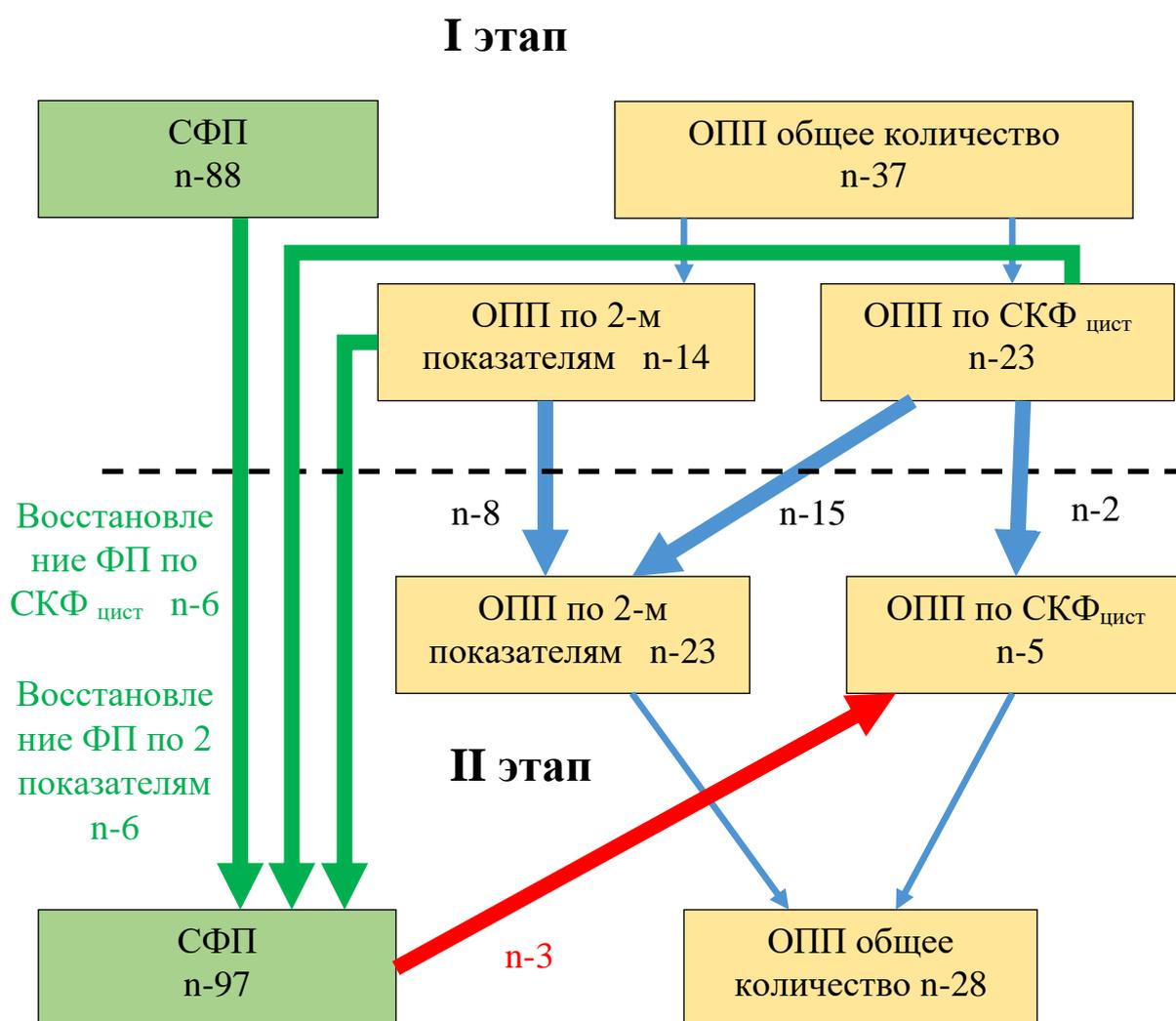


Рисунок 6 - Динамика количества ОПП по СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub> на этапах исследования

Проведена оценка значимости развития ОПП по СКФ<sub>кр</sub> на 2-м этапе исследования в зависимости от наличия изолированного снижения СКФ<sub>цист</sub> на 1-м этапе. Анализ четырехпольной таблицы показал, что критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса был равен 19,39 с критерием значимости  $p < 0,001$ . Оценка силы связи между наличием изолированного снижения СКФ<sub>цист</sub> на 1-м этапе и последующим развитием ОПП по СКФ<sub>кр</sub> на 2-м этапе исследования продемонстрировало очень сильную связь. Нормированное значение коэффициента Пирсона (C') было равно 0,81. Такие результаты позволили рассматривать цистатин С, как ранний маркер ОПП у пациентов с ОДСН.

Таким образом: при оценке состояния функции почек у больных с ОДСН со всеми стадиями ХБП выявлено, что на 1-м этапе исследования общее количество ОПП составило 37 (29,6%) случаев. В том числе, у 23-х (18,4%) больных только по показателю СКФ<sub>цист</sub> на фоне стабильного уровня СКФ<sub>кр</sub>. Это проявлялось снижением СКФ<sub>цист</sub>, по сравнению с исходным показателем СКФ<sub>кр</sub> в среднем на 33,9% ( $p < 0,001$ ). Такие явления мы связывали с развитием ОДСН. Во время лечения заболевания, на 2-м этапе исследования у 8,0% пациентов произошло восстановление значений, измененных на 1-м этапе исследования. В том числе у 4,8% восстановились оба ранее измененных показателя и у 3,2% только СКФ<sub>цист</sub>, которая была снижена на 1-м этапе без параллельного отклонения СКФ<sub>кр</sub>. В это же время установлены новые случаи ОПП по СКФ<sub>цист</sub> у 2,4% исследуемых. Общее количество ОПП на 2-м этапе зафиксировано у 22,4% больных. Из них ОПП по 2-м показателям у 18,4%, по СКФ<sub>цист</sub> у 4,0%. Таким образом, за весь период исследования общее число больных с ОПП составило 32,0%.

В ходе проведения сравнительной оценки эффективности sCr и цистатина С для ранней диагностики ОПП мы установили, что из 100,0% больных с этим осложнением, которое регистрировалось на 1-м и 2-м этапах исследования, у всех на 1-м этапе исследования снижалась СКФ<sub>цист</sub>. В это время sCr был повышен только у 34,8% из них. Различия в числе выявленных ОПП по разным показателям были достоверными ( $p = 0,002$ ). В дальнейшем повышение sCr произошло у тех, у кого с

1-го этапа сохранялся высокий уровень цистатина С. Это позволило рассматривать изолированное повышение цистатина С в качестве фактора риска, последующего повышения sCr.

Изучение влияния исходной стадии хронической болезни почек на развитие острого повреждения почек у пациентов с ОДСН показало, что доли ОПП у пациентов с разными стадиями ХБП статистически достоверно не отличались. Это позволило исключить влияние стадии ХБП на вероятность развития ОПП у пациентов с ОДСН.

## ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ РАЗНЫХ СПОСОБОВ ВВЕДЕНИЯ ФУРОСЕМИДА В ГРУППАХ

### 4.1 Сравнительная оценка числа острого повреждения почек в группах

Оценка состояния функции почек в 1-й группе установила ОПП по показателю цистатина С у 18 (30,0%) на 1-м этапе исследования, по сравнению с исходной СКФ<sub>кр</sub>. Это соответствовало более тяжелой стадии ХБП по значению СКФ<sub>цист</sub>. Функция почек была стабильной по этой характеристике в 70,0% случаев. Параллельная оценка по показателю sCr выявила ОПП у 6 (10,0%) исследуемых. Все случаи нарушения по sCr развивались одновременно с ухудшением функции почек по цистатину С. Таким образом, ОПП по двум показателям установлено в 6-ти случаях. Значения СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> у этой категории больных не отличались ( $p = 0,279$ ). У остальных 90% исследуемых 1-й группы уровень sCr и СКФ<sub>кр</sub> был стабильным. В тоже время у 12 (20,0%) из этих пациентов было установлено ОПП по СКФ<sub>цист</sub>. Общее количество ОПП (по 2-м показателям + по СКФ<sub>цист</sub>) составило 18 (30,0%) случаев. Эти данные приведены в таблице 19.

На 2-м этапе исследования у 2-х пациентов наблюдалось параллельное восстановление СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub>, сниженных на 1-м этапе (33,3% от ОПП по 2-м показателям в группе). Изолированного восстановления СКФ<sub>кр</sub> или СКФ<sub>цист</sub> не было. Пониженная СКФ<sub>цист</sub> и повышенный уровень цистатина С сохранялись в 1-й группе у 16-ти исследуемых (26,7%). Дополнительно установлено 3 новых случая. Всего по названным показателям на 2-м этапе исследования выявлено ОПП у 19 (31,6%) пациентов. В это время функция почек была стабильной по этому показателю в 68,4% случаев. Проведение параллельной оценки уровня sCr показало увеличение количества ОПП с 10,0% до 26,7%. С предыдущего этапа высокий уровень sCr сохранялся у 4-х больных. Несмотря на его восстановление у 2-х пациентов, определено 12 новых случаев. Эти изменения появились у тех больных, у которых ранее, на 1-м этапе, была установлена и сохранялась на 2-м этапе

пониженная СКФ<sub>цист</sub>. Общее количество ОПП по СКФ<sub>кр</sub> зарегистрировано - 16. Ухудшения СКФ<sub>кр</sub> на 2-м этапе без параллельного низкого СКФ<sub>цист</sub> не наблюдалось. Таким образом, на этом этапе исследования ОПП по 2-м показателям определялось у 16 (26,7%) пациентов 1-й группы. Изолированное снижение СКФ<sub>цист</sub> установлено у 3-х исследуемых (5,0%). ОПП, выявленное на 1-м этапе исследования и сохранившееся на 2-м по изолированному изменению цистатина С (12 пациентов) у всех сопровождалось последующим повышением sCr. Динамика количества ОПП у пациентов 1-й группы показана на рисунке 7.

Таблица 19 - Количество ОПП и восстановлений функции почек в группах на этапах исследования

ОПП/восстановления на этапе исследования	1-я группа n/%	2-я группа n/%	p
1-й этап исследования			
ОПП по СКФ <sub>цист</sub>	12/20,0%	11/16,9%	0,680
ОПП по 2-м показателям	6/10,0%	8/12,3%	0,643
Общее количество ОПП (по 2-м показателям +ОПП по СКФ <sub>цист</sub> )	18/30,0%	19/29,3%	0,918
2-й этап исследования			
Восстановления функции почек по 2-м показателям	2 /33,3%	4/50,0%	0,628
Восстановления функции почек по СКФ <sub>цист</sub>	0	6/54,5%	
ОПП по СКФ <sub>цист</sub>	3/5,0%	2/3,1%	0,588
ОПП по 2-м показателям	16/26,7%	7/10,8%	0,039
ОПП по 2-м показателям +ОПП по СКФ <sub>цист</sub>	19/31,6%	9/13,9%	0,037

Примечание: p- достоверность различий числа ОПП и восстановлений функции почек в группах на этапах исследования.

## I этап

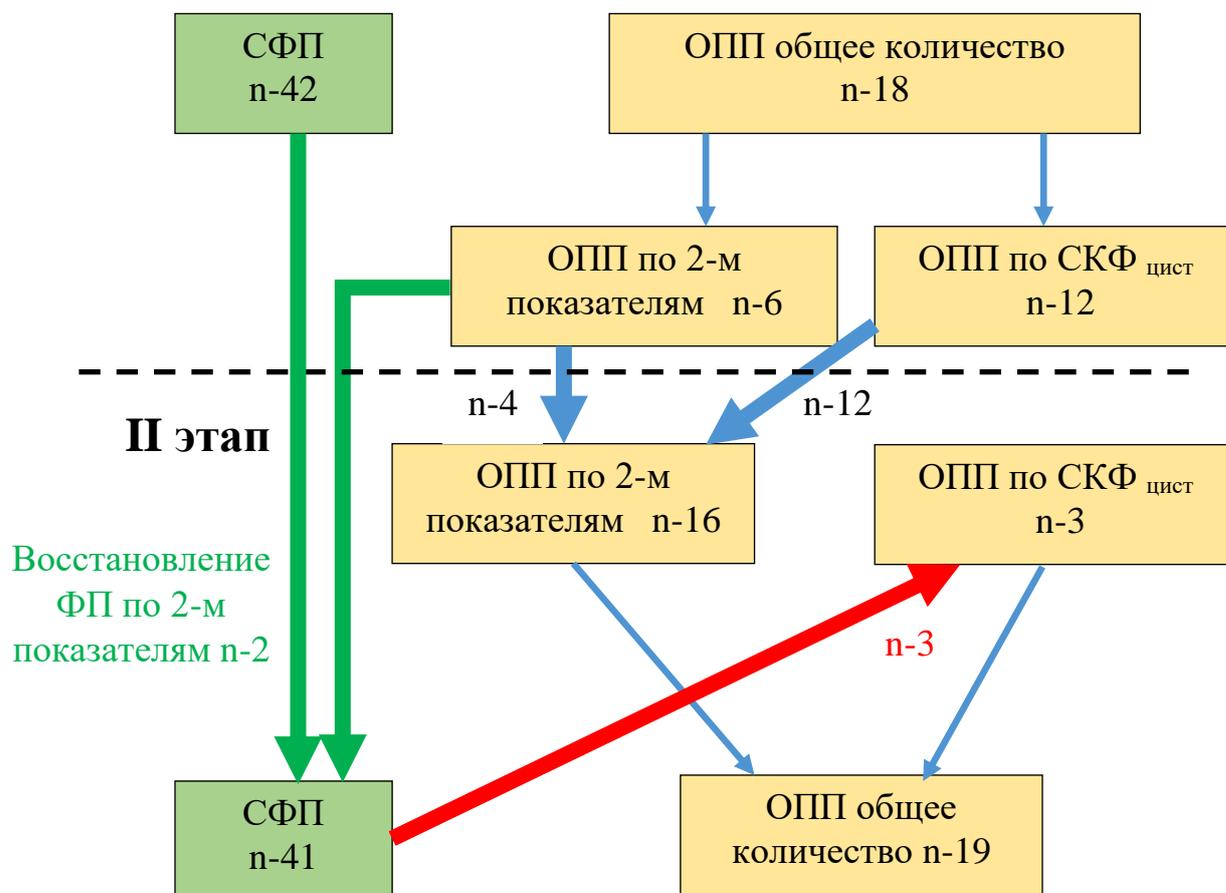


Рисунок 7 - Динамика количества ОПП у пациентов 1-й группы

Оценка состояния функции почек пациентов 2-й группы установила ОПП по показателю цистатина С у 19 (29,3%) при поступлении в стационар (1-й этап исследования). Это соответствовало более тяжелой стадии ХБП по значению СКФ<sub>цист</sub> по сравнению с исходной СКФ<sub>кр</sub>. Функция почек в группе по этой характеристике была стабильной в 70,7% случаев. Параллельная оценка функции почек по показателю sCr выявила ОПП у 8 (12,3%) исследуемых. Все случаи ОПП по sCr развивались одновременно с ухудшением функции почек по цистатину С. Значения СКФ<sub>кр</sub> и СКФ<sub>цист</sub> у этой категории больных не отличались ( $p = 0,198$ ). Таким образом, ОПП по двум показателям установлено в 8-ми случаях. Функция почек во 2-й группе была стабильной по sCr и СКФ<sub>кр</sub> у 78,5% больных. В тоже время у 11 (16,9%) из этих пациентов было установлено ОПП по СКФ<sub>цист</sub>. Общее

количество ОПП (по 2-м показателям +ОПП по СКФ<sub>цист</sub>) составило 19 (29,3%) случаев.

На 2-м этапе исследования наблюдалось параллельное восстановление СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub>, сниженных на 1-м этапе, у 4-х пациентов (50,0% от ОПП по 2-м показателям в группе). Пониженный уровень данных показателей сохранялся у 4-х исследуемых. Восстановление СКФ<sub>цист</sub>, изолированно сниженной на 1-м этапе, установлено в 6-ти случаях. Отдельного восстановления СКФ<sub>кр</sub> не было. Пониженная СКФ<sub>цист</sub> и повышенный уровень цистатина С оставались на прежнем уровне в группе у 9-ти исследуемых (13,9%). Новых случаев ОПП по этой характеристике не установлено. Функция почек по СКФ<sub>цист</sub> была стабильной на 2-м этапе исследования у 86,1% пациентов 2-й группы. Проведение параллельной оценки функции почек по показателю sCr на этом этапе показало, что количество ОПП недостоверно снизилось на 1,5%. С предыдущего этапа высокий уровень sCr сохранялся у 4-х больных. Несмотря на его восстановление у 4-х пациентов, определено 3 новых случая. Общее количество ОПП по СКФ<sub>кр</sub> зарегистрировано - 7. Эти изменения появились у тех больных, у которых ранее (на 1-м этапе) была установлена и сохранялась на 2-м этапе пониженная СКФ<sub>цист</sub>. Ухудшения СКФ<sub>кр</sub> на 2-м этапе без параллельного низкой СКФ<sub>цист</sub> не наблюдалось. Наши наблюдения показали, что на 2-м этапе исследование ОПП по 2-м показателям определялось у 7 (10,8%) пациентов 2-й группы. Отдельного снижения СКФ<sub>кр</sub> не установлено. Изолированное снижение СКФ<sub>цист</sub> сохранялось с 1-го этапа у 2-х исследуемых. ОПП, выявленное на 1-м этапе исследования, по изолированному изменению цистатина С (11 пациентов) имело 2 исхода: 1) сохранилось у 2-х больных; 2) сопровождалось последующим повышением sCr у 3-х пациентов (они отнесены к категории ОПП по 2-м показателям). Динамика количества ОПП у пациентов 2-й группы показана на рисунке 8.

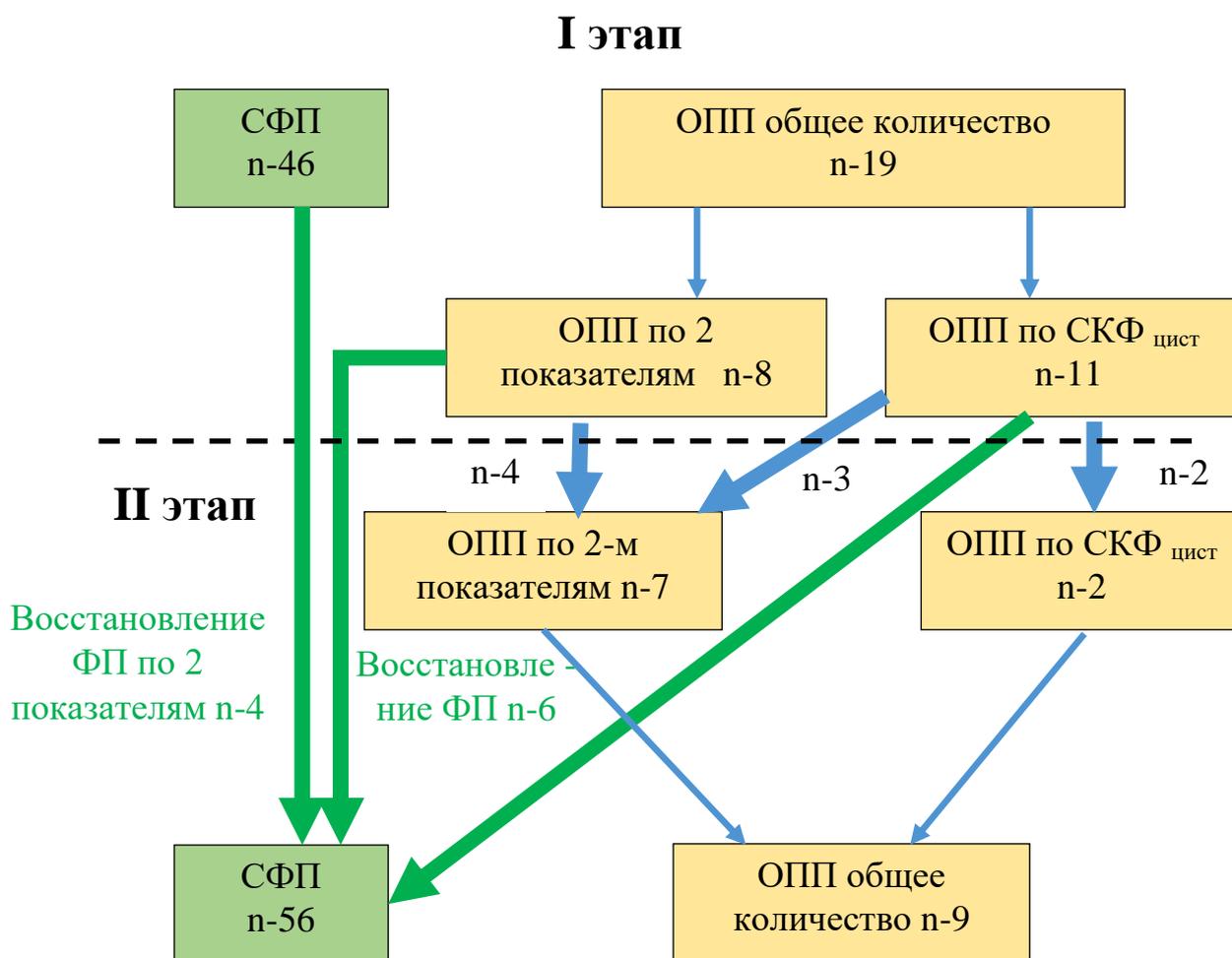


Рисунок 8 - Динамика количества ОПП у пациентов 2-й группы

Сравнительный анализ количества ОПП в группах показал следующее. Достоверных отличий между количеством ОПП по СКФ<sub>цист</sub>, ОПП по 2-м показателям (СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub>) и общему количеству ОПП (по 2-м показателям +ОПП по СКФ<sub>цист</sub>) на 1-м этапе не было. В дальнейшем, на 2-м этапе исследования, установлено, что число восстановлений функции почек после ОПП по 2-м показателям на 1-м этапе во 2-й группе было недостоверно больше, чем в 1-й ( $p = 0,628$ ). Проведена оценка зависимости количества восстановлений после ОПП по СКФ<sub>цист</sub> от программы введения фуросемида. Установлена прямая достоверная связь между применением ПВИ фуросемида с использованием инфузионной внутривенной помпы (пациенты 2-й группы) и увеличением количества восстановлений функции почек на 2-м этапе исследования после ОПП по СКФ<sub>цист</sub>,

установленном на 1-м этапе. Значение критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса составило 7,68 ( $p = 0,006$ ), нормированное значение коэффициента Пирсона 0,65. Это указывало на сильную связь между методом введения диуретика и количеством восстановлений функции почек по СКФ<sub>цист.</sub>. На этом же этапе исследования в группах наблюдались достоверные различия по числу ОПП, связанных с sCr. Эти явления в 1-й группе отмечены у 12-ти больных (20,0%), а во 2-й группе у 3-х (4,6%). Различия были достоверными ( $p = 0,014$ ). Оценка зависимости количества ОПП по sCr от программы введения фуросемида продемонстрировала прямую достоверную связь между применением ПВИ фуросемида и меньшим числом ОПП по sCr. Значение критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса составило 5,61 ( $p = 0,018$ ), нормированное значение коэффициента Пирсона 0,33. Это указывало на среднюю силу связи между методом введения диуретика и меньшим количеством ОПП по sCr. Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом показал, что после применения ПВИ фуросемида риск развития ОПП по 2-м показателям достоверно снижается в 4,3 раза ( $RR = 0,23$ ; ДИ 0,07 - 0,78).

Увеличение числа восстановлений функции почек по значениям цистатина С и уменьшение развития ОПП по sCr после применения ПВИ фуросемида, по сравнению с однократными болюсными инъекциями, закономерно привели к снижению их числа по 2-м показателям и общего числа ОПП. На 2-м этапе исследования в группах наблюдались достоверные различия по общему количеству ОПП по 2-м показателям. Этих явлений в 1-й группе было больше, чем во 2-й в 2,5 раза ( $p = 0,039$ ). Оценка зависимости количества ОПП по 2-м показателям от программы введения фуросемида продемонстрировала прямую достоверную связь между применением ПВИ фуросемида и меньшим числом ОПП по 2-м показателям на 2-м этапе исследования. Значение критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса составило 4,25 ( $p = 0,040$ ), нормированное значение коэффициента Пирсона 0,28. Это указывало на среднюю силу связи между методом введения диуретика и меньшим количеством ОПП по 2-м показателям. Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом показал, что после применения ПВИ фуросемида

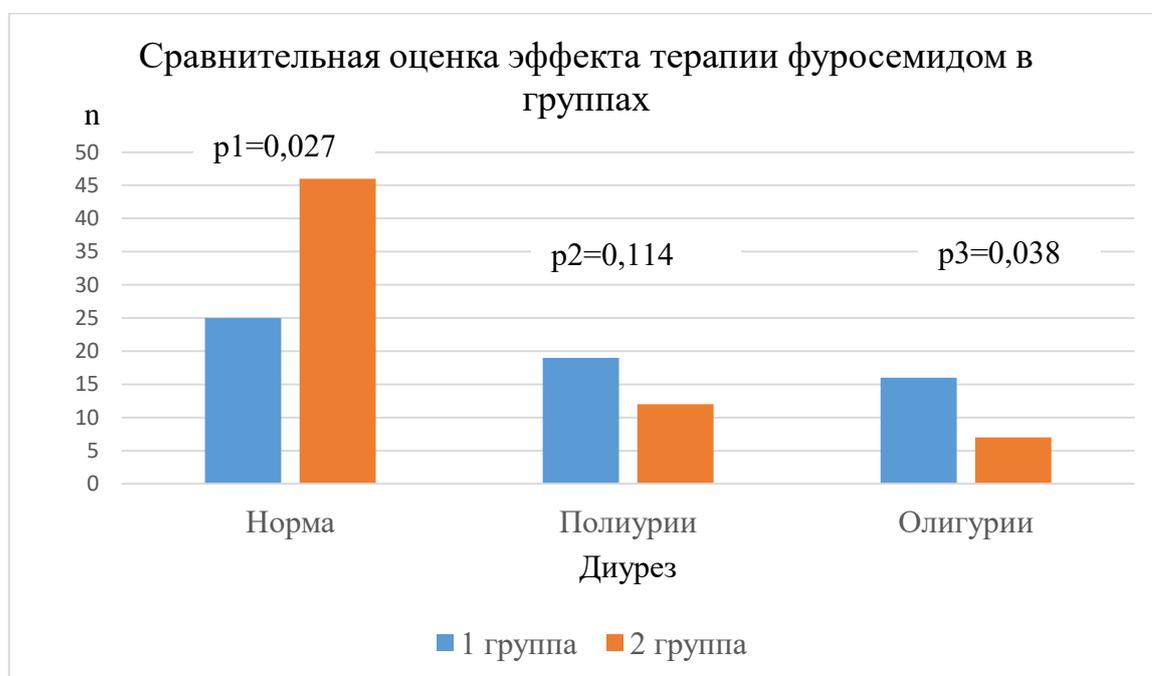
риск развития ОПП по 2-м показателям достоверно снижается в 2,5 раза ( $RR = 0,41$ ; ДИ 0,18 - 0,91). Также на 2-м этапе исследования в группах наблюдались достоверные различия по общему количеству ОПП. Совместно оценивались не только нарушения по 2-м показателям, но и изолированное снижение СКФ<sub>цист.</sub>. Общее количество ОПП было больше в 1-й группе в 2,3 раза ( $p = 0,037$ ). Оценка зависимости общего количества ОПП от программы введения фуросемида продемонстрировала прямую достоверную связь между применением ПВИ фуросемида и меньшим числом ОПП на 2-м этапе исследования. Значение критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса составило 4,72 ( $p = 0,030$ ), нормированное значение коэффициента Пирсона 0,30. Это указывало на среднюю силу связи между методом введения диуретика и меньшим количеством ОПП. Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом показал, что использование ПВИ фуросемида достоверно снижает в 2,3 раза риск развития общего количества ОПП ( $RR = 0,44$ ; ДИ 0,22 - 0,89).

Таким образом, применение ПВИ фуросемида продемонстрировало лучшие клинические результаты при оценке состояния функции почек у пациентов с ОДСН, по сравнению с использованием однократных болюсных инъекций. Это выражалось в увеличении количества восстановлений функции почек по показателям цистатина С, относительно изменений, с которыми пациенты поступили в стационар и уменьшении количества новых нарушений, которые развивались в процессе терапии ОДСН. Результатом этого стало меньшее число общего количества ОПП после применения ПВИ фуросемида.

#### **4.2 Сравнительная оценка диуретического эффекта в группах**

В 1-й группе пациентов удовлетворительный эффект от проводимой терапии был установлен у 25 человек (41,7%). В среднем снижение массы тела за период лечения у пациентов этой группы составляла 1,3 (1,1; 1,8) кг/сут. Олигурия, зафиксированная в течение одних суток, за весь период парентерального введения фуросемида установлена у 11 пациентов (18,4%). Олигурия в течение двух суток у

3-х (5,0 %), в течение трёх суток у 2-х (3,4%) больных. Это проявлялось эпизодами низкого темпа снижения массы тела, медиана которого в эти дни составляла 0,5 (0,3; 0,6) кг/сут. Общее количество больных с эпизодами олигурии 16 (26,7 %). Полиурия в течение одних суток наблюдалась у 10-ти (16,7%) пациентов, в течение двух суток у 7-ми (11,7%), в течение трёх суток у 2-х (3,4%). Медиана снижения массы тела при этом составляла 4,3 (3,6; 4,7) кг/сут. Общее количество больных с эпизодами полиурии в процессе терапии 19 (31,7%). Количество пациентов с удовлетворительным эффектом терапии фуросемидом в 1-й группе составило 25 (41,7%) человек. Количество пациентов с удовлетворительным диурезом, эпизодами полиурии и олигурии в группах показаны на рисунке 9.



Примечание: p1-достоверность различий числа пациентов с нормальным диурезом в группах

p2-достоверность различий числа пациентов с полиурией в группах

p3-достоверность различий числа пациентов с олигурией в группах

Рисунок 9 – Сравнительная оценка эффекта терапии фуросемидом в группах

Во 2-й группе удовлетворительный эффект проводимой терапии был установлен у 46-ти пациентов (70,8%). Медиана снижения массы тела за весь период терапии у них составляла 1,5 (1,3; 1,8) кг/сут. Олигурия в течение одних суток за период парентерального введения фуросемида установлена у 5-ти

пациентов (7,7%). Олигурия в течение двух суток у 1 (1,5%), в течение трёх суток у 1 (1,5%). Это проявлялось эпизодами низкого темпа снижения массы тела, средний показатель которого в эти дни составляла 0,6 (0,4; 0,7) кг/сут. Общее количество таких больных было 7 (10,8%). Полиурия в течение одних суток наблюдалась у 8-ми (12,3%) пациентов, в течение двух суток у 4 (6,2%), в течение трёх суток не установлена ни у одного больного. Средняя величина снижения массы тела при полиурии составляла 3,2 (2,9; 3,4) кг/сут. Общее количество больных с эпизодами полиурии в процессе терапии было 12 (18,5%).

Таблица 20 - Оценка диуретического эффекта в группах в процессе терапии ОДСН

Диуретический эффект	1-я группа n/%	2-я группа n/%	p
Удовлетворительный эффект	25/41,7%	46/70,8	0,027
Олигурия в течение 1 суток	11/18,4%	5/7,7%	0,096
Олигурия в течение 2 суток	3/5,0%	1/1,5%	0,273
Олигурия в течение 3 суток	2/3,4%	1/1,5%	0,490
Общее количество больных с олигурией	16/26,7%	7/10,8%	0,038
Полиурия в течение 1 суток	10 /16,7%	8/12,3%	0,511
Полиурия в течение 2 суток	7/11,7	4/6,2%	0,296
Полиурия в течение 3 суток	2/3,4%	0	
Общее количество больных с полиурией	19/31,7%	12/18,5%	0,114
Общее количество больных с эпизодами неуд. эффекта терапии диуретиками	35/58,3%	19/29,2%	0,014

Примечание: p- достоверность различий диуретического эффекта в группах в процессе терапии ОДСН

Сравнительная оценка количества случаев удовлетворительного и неудовлетворительного эффекта диуретической терапии в группах представлена в таблице 20. Было установлено, что количество пациентов с удовлетворительными результатами темпа снижения массы тела в течение всего периода терапии во 2-й группе было больше в 1,7 раза (p = 0,027). Несмотря на отсутствие достоверных

различий в группах по количеству пациентов с олигурией в течение 1-х, 2-х и 3-х суток, тенденция к меньшему количеству таких явлений прослеживалась во 2-й группе. Результатом этого стало достоверно меньшее общее количество больных с эпизодами олигурии в 2,5 раза ( $p = 0,038$ ). Такая же тенденция прослеживалась при сравнении в группах количества пациентов с полиурией в течение 1-х, 2-х, 3-х суток и общего количества больных с эпизодами полиурии. Эпизодов полиурии было меньше во 2-й группе, хотя различия были недостоверными. Медиана показателя скорости снижения массы тела во время эпизодов полиурии была в 1,34 раза ниже во 2-й группе, чем в 1-й ( $p = 0,008$ ). Это указывало на лучшую управляемость водным балансом метода ПВИ фуросемида, по сравнению с методом однократных болюсных инъекций, при развитии избыточной реакции на введение препарата у пациентов с ОДСН.

Максимальное количество неудовлетворительных эффектов терапии диуретиками в группах наблюдалось в 1-е сутки. Эпизодов было установлено больше в 2,1 раза в 1-й группе, чем во 2-й: 19 случаев (31,7%) и 9 (13,8%) соответственно. Сравнительный анализ показал, что различия были достоверными ( $p=0,027$ ). Установлена зависимость количества случаев неудовлетворительного эффекта диуретической терапии в первые сутки от метода введения фуросемида. Критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса был равен 4,72 с критерием значимости  $p = 0,030$ . Между этими явлениями установлена средняя сила связи. Нормированное значение коэффициента Пирсона ( $C'$ ) было равно 0,29. Относительный риск развития неблагоприятного эффекта диуретической терапии в первые сутки был выше при использовании однократных болюсных инъекций фуросемида (RR - 2,29; ДИ 1,12 - 4,66).

Проведена оценка связи общего количества случаев удовлетворительного эффекта диуретической терапии от метода введения фуросемида в течение всего периода парентерального введения препарата. Такая связь установлена при анализе четырехпольной таблицы. Критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса был равен 9,61 с критерием значимости  $p = 0,002$ . Нормированное значение коэффициента Пирсона ( $C'$ ) было равно 0,40 и отражало среднюю силу связи между этими

явлениями. Относительный риск развития неблагоприятного эффекта диуретической терапии был выше при использовании однократных болюсных инъекций фуросемида в 1,9 раза (RR - 1,99; ДИ 1,29 - 3,08).

Проведен анализ связи эффекта диуретической терапии с состоянием функции почек у всех пациентов с ОДСН на 1-м этапе, независимо от способа введения фуросемида. Результаты анализа представлены в таблице 21. Было установлено, что у 84,1% пациентов с СФП и у 62,2% с ОПП (по 2-м показателям + СКФ<sub>цисст</sub>) скорость снижения массы тела за 1-е сутки укладывалась в целевые показатели. Достоверных различий количества удовлетворительных эффектов терапии фуросемидом, в зависимости от состояния почек, установлено не было. Такие различия выявлены по числу олигурий и по общему количеству неудовлетворительных эффектов. Случаев олигурии в 1-е сутки при ОПП определено в 3,3 раза больше, чем при СФП ( $p = 0,007$ ). Общее количество неудовлетворительных эффектов развивалось у пациентов с ОПП в 2,4 раза чаще, чем при СФП ( $p = 0,043$ ). Установлен относительный риск развития неудовлетворительных эффектов терапии диуретиками при ОПП (RR = 2,38; ДИ 1,26 - 4,48), средняя сила связи между этими явлениями (нормированное значение коэффициента Пирсона 0,33) и значимость ОПП в этих явлениях (хи-квадрат равен 7,21 с уровнем значимости = 0,008). С целью определить влияние разных программ введения фуросемида, на возможность достижения целевых показателей снижения массы тела пациентов с ОПП, проведен сравнительный анализ эффектов терапии диуретиками в группах на 1-м этапе. В 1-й группе неудовлетворительные эффекты развились у 10-ти (55,6%) исследуемых из 18-ти с ОПП, во 2-й группе у 4-х (21,1%) из 19-ти с ОПП. Это позволило установить, что ВПИ фуросемида уменьшает общее количество неблагоприятных эффектов у пациентов с ОПП в 2,6 раза и достоверно снижает риск их развития (RR - 3,05; ДИ 1,23 - 7,61), по сравнению с методикой однократных болюсных инъекций.

Таблица 21 - Взаимосвязь эффектов терапии диуретиками с состоянием функции почек у пациентов с ОДСН на 1-м этапе исследования

Эффект терапии / Состояние функции почек	Олигурии (n/%)	Полиурии (n/%)	Общее количество неудовлетвор. эффектов (n/%)	Удовл. эффект (n/%)
Общее количество ОПП (n = 37)	10 (27,0%)	4 (10,8%)	14 (37,8%)	23 (62,2%)
СФП (n = 88)	3 (3,4%)	11 (12,5%)	14 (15,9%)	74 (84,1%)
p	0,007	0,792	0,043	0,171

Примечание: p- достоверность различий эффектов терапии диуретиками в зависимости от состояния функции почек у пациентов с ОДСН на 1-м этапе исследования.

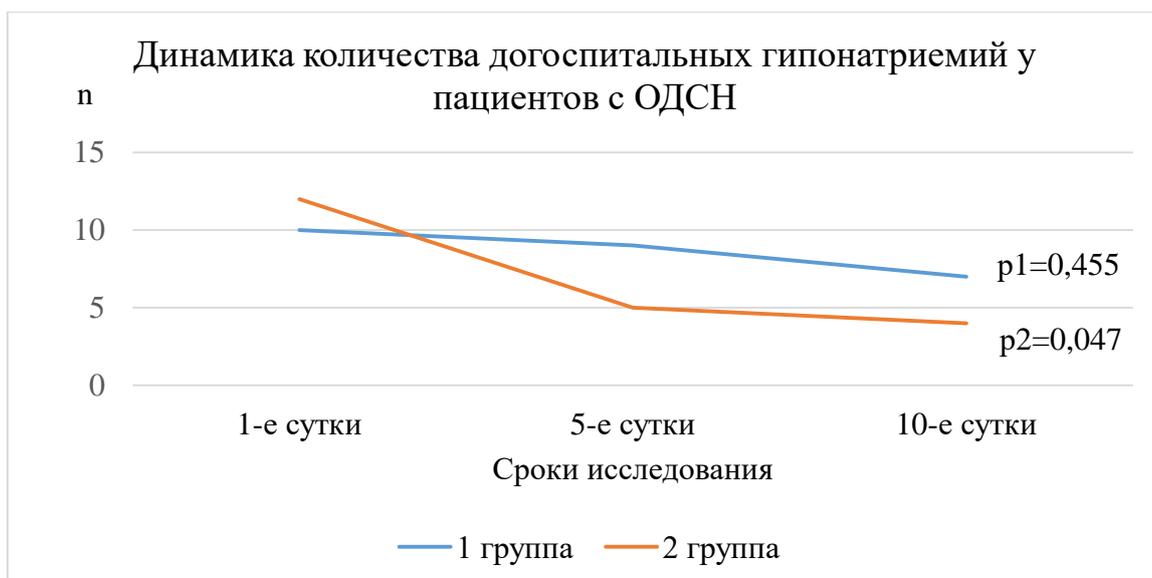
Подобного анализа на 2-м этапе исследования не проводилось, поскольку неудовлетворительные эффекты терапии диуретиками наблюдались в течение всего периода их парентерального введения, а на завершающей стадии таких явлений не было.

Полученные данные продемонстрировали лучшую управляемость метода ВПИ фуросемида, по сравнению с методом однократных болюсных инъекций, позволяющую уменьшить количество нарушений целевых показателей скорости снижения массы тела в 1-е сутки терапии у пациентов с ОПП в 2,3 раза, а также сократить общее количество этих нарушений у всех пациентов с ОДСН в 1,9 раза.

### 4.3 Сравнительная оценка баланса натрия в группах

Догоспитальная гипонатриемия, выявленная на основании амбулаторной медицинской документации, с показателем натрия плазмы  $130,6 \pm 1,9$  ммоль/л была

установлена у 10-ти (16,7%) пациентов 1-й группы при госпитализации в стационар. В 8-ми (13,3%) случаях - легкой степени тяжести и в 2-х (3,4%) - умеренной. Динамика количества случаев догоспитальной гипонатриемии в группах на этапах исследования показана на рисунке 10. На 5-е сутки госпитализации пониженный уровень натрия  $131,3 \pm 2,8$  ммоль/л выявлен у 17-ти (28,3%) больных. Среди них новых случаев (госпитальная гипонатриемия) выявлено - 8 (13,4%), гипонатриемии, сохранившейся с догоспитального этапа - 9 (15,0%). Динамика числа случаев госпитальной гипонатриемии в группах на стационарном этапе показана на рисунке 11. Догоспитальные нарушения электролитного баланса на 5-е сутки в 1-й группе имели следующую динамику. У одного пациента (1,7%) наблюдалось восстановление уровня натрия. Прогрессирование догоспитальной гипонатриемии, с показателями легкой степени тяжести до умеренной степени, установлено у 4-х (6,7 %) больных. У 4-х (6,7 %) пациентов - изменений не выявлено (среди них у 1-го больного сохранялась умеренная степень тяжести гипонатриемии). Положительная динамика без восстановления нормального уровня натрия определена у 1-го (1,7 %) пациента, в этом случае умеренная гипонатриемия перешла в легкую. Всего случаев догоспитального нарушения уровня электролита умеренной степени тяжести, с показателем  $127,4 \pm 0,9$  ммоль/л, на 5-е сутки определено - 5 (8,4%). На 10-е сутки низкий уровень натрия установлен у 19-ти (31,7%) пациентов. Новых госпитальных нарушений баланса этого электролита выявлено - 5 (8,4%). Догоспитальные нарушения уровня натрия имели следующую динамику. Их число снизилось до 7-ми (11,7%), т.к. у 2-х пациентов произошло восстановление до нормального уровня натрия. Догоспитальная гипонатриемия была зарегистрирована на уровне легкой степени тяжести, с показателем  $132,1 \pm 1,1$  ммоль/л, поскольку у всех пациентов, с ранее выявленной, умеренной степенью тяжести наблюдалась положительная динамика. Число госпитальных нарушений уровня натрия, выявленных на предыдущем этапе, уменьшилось до 7-ми (11,7%), т.к. у 1-го пациента произошло восстановление до нормального уровня электролита. Прогрессирование нарушения ни у кого из исследуемых не наблюдалось.



Примечание:

$p1$ - уровень достоверности отличия между показателями 1 группы на 1-е и 10-е сутки исследования

$p2$ - уровень достоверности отличия между показателями 2 группы на 1-е и 10-е сутки исследования

Рисунок 10 – Динамика количества догоспитальных гипонатриемий у пациентов с ОДСН

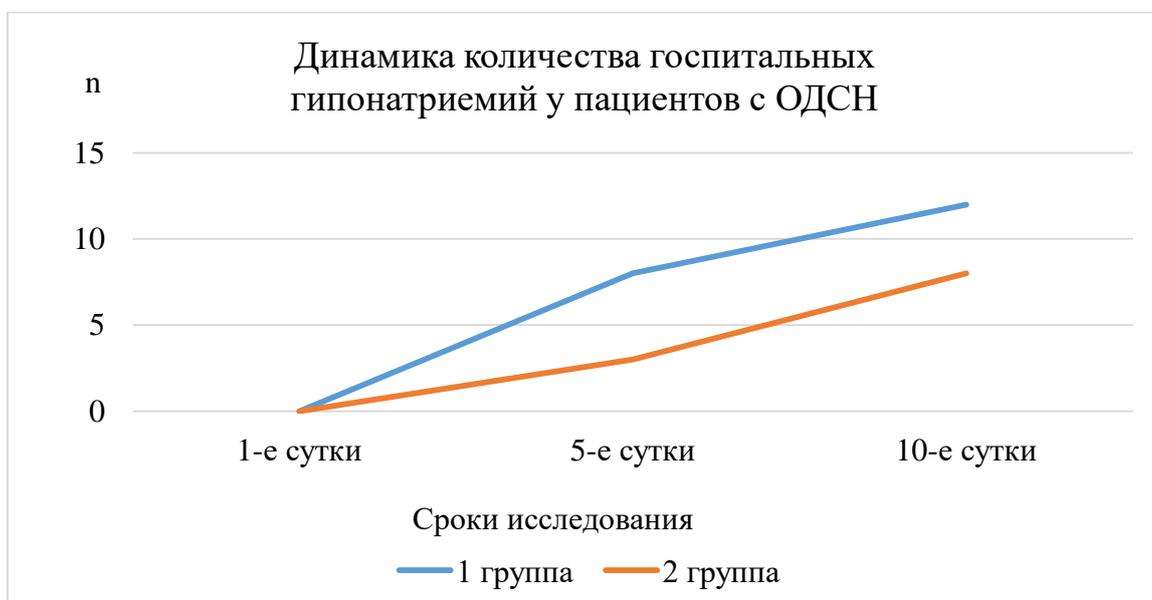


Рисунок 11 – Динамика количества госпитальных гипонатриемий у пациентов с ОДСН

На основании полученных данных установлено, что на фоне проводимого лечения ОДСН (на 10-е сутки) показатель натрия оставался на том же пониженном уровне, с догоспитального этапа, у семи больных 1-й группы (11,7%), восстановление до нормальных показателей произошло у 3-х (5,0%) пациентов. Госпитальных ухудшений баланса натрия отмечено 13 (21,7%), с 1-м (1,7%) восстановлением его уровня до нормального. На момент завершения лечения ОДСН 19 пациентов (31,7%) имели уровень натрия ниже нормальных показателей ( $131,9 \pm 1,6$  ммоль/л). Случаев умеренной и тяжелой гипонатриемии у пациентов установлено не было. Эпизоды прогрессирования наблюдались у 4-х (6,7%) больных. У 41 (68,4%) больных, без нарушений баланса натрия, его уровень в плазме к моменту завершения терапии составил  $138,9 \pm 2,6$  ммоль/л.

Во 2-й группе догоспитальное снижение уровня натрия, с показателем  $129,8 \pm 2,9$  ммоль/л, была выявлена у 12-ти (18,5%) пациентов при поступлении в стационар. В 8-ми (12,3%) случаях - легкой степени тяжести и в 4-х (6,2%) - умеренной. На 5-е сутки гипонатриемия  $131,8 \pm 1,7$  ммоль/л определена у 8-ми (12,3%) пациентов. Из них вновь выявленных случаев (госпитальная гипонатриемия) было - 3 (4,7%), сохранившихся с догоспитального этапа - 5 (7,7%). Догоспитальные нарушения натриевого баланса на этом этапе исследования во 2-й группе имели следующую динамику. У 7-ми пациентов (10,8%) наблюдалось восстановление. У остальных зарегистрирована легкая степень тяжести гипонатриемии с показателем натрия плазмы -  $131,6 \pm 0,8$  ммоль/л. На 10-е сутки, при проведении лабораторного обследования, гипонатриемия была выявлена у 12-ти (18,5%) пациентов. Новых случаев нарушений баланса этого электролита, выявленных на госпитальном этапе, установлено - 6 (9,3%). Догоспитальные нарушения на этом этапе имели следующую динамику. Их количество уменьшилось до 4-х (6,2%), поскольку у 1-го пациента произошло восстановление до нормального уровня натрия. Догоспитальная гипонатриемия зарегистрирована на уровне легкой степени с показателем  $130,9 \pm 0,7$  ммоль/л. Число госпитальных нарушений, выявленных на предыдущем этапе, уменьшилось до 2-х (3,1%), т.к. у 1-го (1,5%) пациента произошло восстановление нормального уровня натрия.

Таким образом, в ходе терапии ОДСН, низкий уровень натрия сохранялся с догоспитального этапа у 4-х больных 2-й группы (6,2%), восстановление произошло у 8-ми (12,3%). Госпитальных нарушений баланса натрия было отмечено у 9-ти пациентов (13,9%), из них у 1-го (1,6%) восстановился нормальный показатель. Всего к моменту завершения терапии у 12-ти пациентов (18,5%) определялась легкая степень тяжести гипонатриемии, с уровнем натрия в плазме  $132,4 \pm 1,9$  ммоль/л. Случаев умеренной и тяжелой степени гипонатриемии и эпизодов ее прогрессирования установлено не было. У 53 (81,6%) пациентов, без нарушений баланса натрия, уровень этого электролита в плазме к моменту завершения лечения составил  $141,7 \pm 3,8$  ммоль/л.

При сравнении числа случаев догоспитальной гипонатриемии в 1-й и 2-й группах, на этапах исследования, достоверных различий не выявлено. Анализ электролитных нарушений на 1-е и 10-е сутки внутри групп показал, что имелась тенденция к уменьшению этих событий в первой группе, а во 2-й их было достоверно меньше в 2,9 раза по сравнению с 1-ми сутками. Эти данные приведены в таблице 22.

Таблица 22 - Сравнительная оценка количества случаев догоспитальной гипонатриемии в группах на этапах исследования

	1 сутки	5 сутки	10 сутки	p2
1-я группа	10 (16,7%)	9 (15,0%)	7 (11,7%)	0,455
2-я группа	12 (18,5%)	5 (7,7%)	4 (6,2%)	0,047
p1	0,807	0,198	0,296	

Примечание:

p1 - уровень достоверности отличия между показателями 1-й и 2-й групп на этапах исследования;

p2 - уровень достоверности отличия между показателями в группе на 1-е и 10-е сутки исследования

На 5-е сутки количество догоспитальных гипонатриемий в группах не отличалось, но во 2-й группе тенденция к восстановлению этого нарушения была сильнее. Число госпитальных нарушений уровня натрия также преобладало у

пациентов 2-й группы. Результатом этого стали статистически значимые различия в группах по общему числу гипонатриемии (догоспитальной и госпитальной). Таких пациентов во 2-й группе было меньше в 2,3 раза, чем в 1-й ( $p < 0,045$ ). Эти данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Сравнительная оценка общего количества гипонатриемии в группах на этапах исследования

	5 сутки	10 сутки
1-я группа	17 (28,4%)	19 (31,7%)
2-я группа	8 (12,3%)	12 (18,5%)
p	0,045	0,136

Примечание: p - уровень достоверности отличия между общим количеством гипонатриемии в группах на этапах исследования.

Анализ четырехпольной таблицы позволил установить значимость наличия гипонатриемии на 5-е сутки у пациентов, получавших фуросемид в виде однократных болюсных инъекций. Значение критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса составило 4,06 с уровнем значимости 0,045. Сила связи между этими событиями была средней (нормированное значение коэффициента Пирсона 0,28). Сравнение общего числа случаев гипонатриемии, перед выпиской из стационара, между пациентами 1-й и 2-й группы, показало тенденцию к снижению количества этого вида нарушения электролитного баланса после использования ПВИ препарата на начальном этапе терапии, но различия были недостоверно значимыми (1-я группа - 31,7%, 2-я группа 18,5%). Учитывая полученные результаты, показывающие что меньшее число всех видов гипонатриемий во 2-й группе, определялось на 5-е сутки, можно сделать предположение, что пролонгированное внутривенное введение фуросемида позволило в большей степени контролировать развитие электролитного нарушения на данном этапе. Такая возможность отсутствовала при дальнейшем переходе на применение комплекса диуретиков

через рот, т.к. на 10-е сутки лечения достоверных различий количества отклонений уровня натрия в группах не было.

Проведена оценка связи гипонатриемии с эпизодами неудовлетворительных эффектов терапии диуретиками у всех пациентов с ОДСН 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. Результаты анализа приведены в таблице 24.

Таблица 24 - Связь гипонатриемии с эпизодами неудовлетворительных эффектов терапии диуретиками у пациентов с ОДСН на 5-е сутки

Эффект терапии	Больные с эпизодами неуд. эффектов n - 28 (n/%)	Удовл. эффект n - 97 (n/%)	p
Общее количество гипонатриемии	15 (53,6%)	10 (10,3%)	0,002

Примечание: p- уровень достоверности отличия числа гипонатриемии с эпизодами неудовлетворительных эффектов у пациентов с ОДСН на 5-е сутки.

Анализ четырехпольной таблицы показал значимость наличия гипонатриемии у пациентов с эпизодами неудовлетворительного эффекта диуретической терапии на 5-е сутки. Критерий хи-квадрат Пирсона был равен 25,42 с уровнем достоверности  $p < 0,001$ . Нормированное значение коэффициента Пирсона 0,58 указывало на сильную связь между наличием эпизодов неудовлетворительного эффекта диуретической терапии и гипонатриемии на 5-е сутки.

Таким образом, использование ПВИ фуросемида позволило достоверно значимо уменьшить число случаев догоспитальной гипонатриемии в 2,9 раза к 10-м суткам терапии ОДСН, а также снизить общее число нарушений баланса натрия в 2,3 раза на 5-е сутки, по сравнению с методом однократных болюсных инъекций этого препарата. Мы считаем, что это можно связать с уменьшением эпизодов избыточной и недостаточной скорости выведения жидкости у пациентов с ОДСН,

т.к. была установлена значимость и сильная связь между этими событиями и нарушением баланса натрия в период парентерального применения фуросемида.

#### 4.4 Сравнительная оценка течения острой декомпенсации сердечной недостаточности в группах по показателю ШОКС, уровню NT-proBNP

Оценка течения ОДСН по ШОКС показала, что при поступлении в стационар статистически значимых различий в группах не было (таблица 25). 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% ( $p = 0,001$ ).

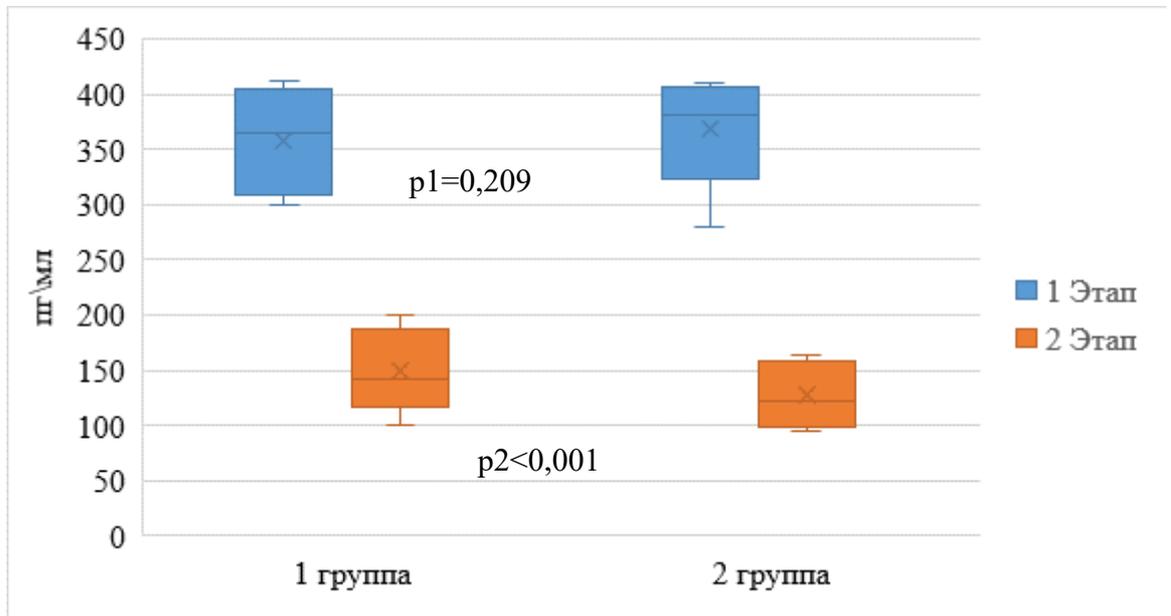
Таблица 25 - Сравнительная оценка течения ОДСН по ШОКС в группах на этапах исследования

Этапы	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
Группы	Me (Q25; Q75)	Me (Q25; Q75)	Me (Q25; Q75)
1 группа	8 (8; 9)	7 (7; 8)	4 (3; 5)
2 группа	8 (7; 9)	6 (6; 7)	3 (2; 4)
p	$p = 0,733$	$p < 0,001$	$p = 0,001$

Примечание: p- уровень достоверности отличия течения ОДСН по ШОКС в группах на этапах исследования.

Контроль уровня NT-proBNP в 1-й группе установил его высокий уровень на 1-м этапе исследования. Медиана показателя была равна 365,0 (318,5; 397,8) пг/мл. На 2-м этапе исследования, на фоне разрешения ОДСН, уровень снижался до 142,0 (131,8; 174,5) пг/мл ( $p < 0,001$ ). Во 2-й группе динамика уровня NT-proBNP была аналогичной. На 1-м этапе исследования медиана показателя составила 382,0 (365,0; 403,0) пг/мл, на 2-м этапе 123,0 (102,0; 154,0) пг/мл. Динамика уровня NT-proBNP в группах на этапах исследования показана на рисунке 12. Сравнительный анализ уровня NT-proBNP в группах показал отсутствие достоверных отличий на

1-м этапе исследования ( $p = 0,209$ ). На 2-м этапе медиана показателя во 2-й группе была ниже на 13,4%, чем в 1-й группе, и это имело статистическую значимость ( $p < 0,001$ ).

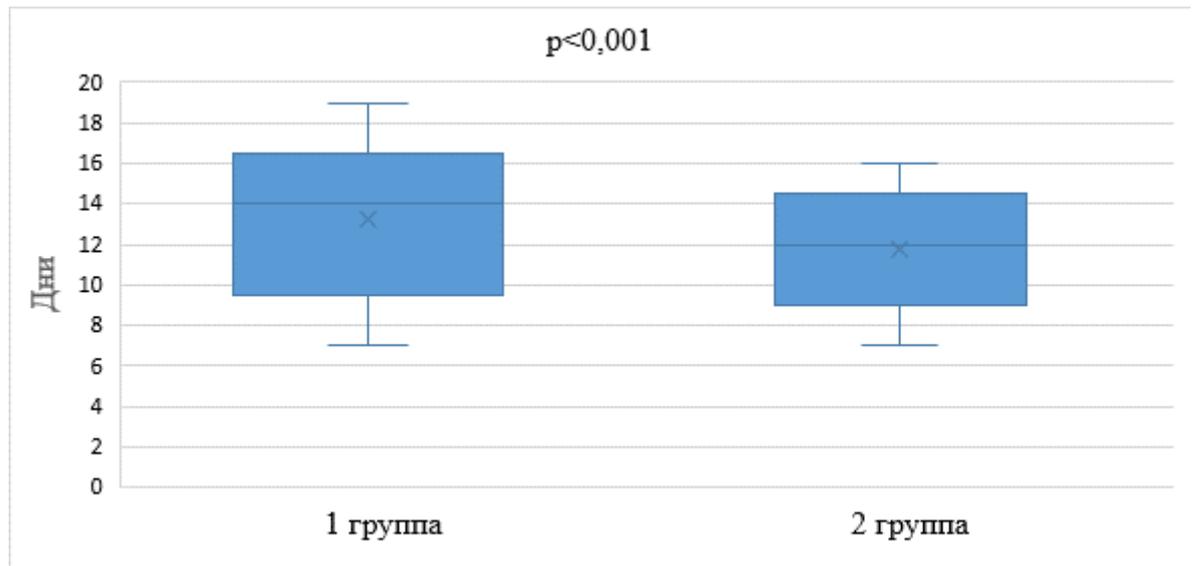


Примечание:  $p_1$ - уровень достоверности отличия показателей NT-proBNP в группах на 1-м этапе исследования.

$p_2$ - уровень достоверности отличия показателей NT-proBNP в группах на 2-м этапе исследования.

Рисунок 12 - Сравнительный анализ уровня NT-proBNP в группах на этапах исследования

Продолжительность терапии ОДСН показана на рисунке 13. Койко-день в 1-й группе составил 14 (12; 14) суток, а во 2-й 12 (11; 13) суток. Таким образом, время госпитализации пациентов 2-й группы было меньше на 16,7% ( $p < 0,001$ ).



Примечание: p- уровень достоверности отличия продолжительности госпитализации в группах пациентов с ОДСН.

Рисунок 13 - Продолжительность госпитализации в группах пациентов с ОДСН

Таким образом, сравнительный анализ течения ОДСН в группах показал, что лучшие результаты наблюдались у пациентов, получавших в комплексе терапии продленную внутривенную инфузию фуросемида. Это выражалось в меньшей тяжести их состояния (на 25,0%), при оценке по ШОКС на 2-м этапе исследования, и лучшей динамике уровня NT-proBNP. Эти положительные явления сопровождалось снижением времени госпитализации во 2-й группе на 16,7%, по сравнению с пациентами 1-й группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время установлено, что у части больных во время ОДСН происходит перекрестное повреждение сердца и почек, которое может заканчиваться их острым повреждением и развитием или прогрессированием ХБП [56, 58]. Ухудшение функции почек у больного ХСН негативно сказывается на течении заболевания, приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых событий и госпитализаций [6, 39, 79, 83, 127, 195]. Выявленная зависимость показателей госпитализации и смертности у пациентов с ХСН от состояния функции почек позволила сформулировать один из приоритетов общественного здравоохранения: профилактика и лечение ХСН заключается, в том числе, в профилактике прогрессирования ХБП и наоборот. Причины ухудшения функции почек могут быть обусловлены не только патогенезом ОДСН, но и терапией этого заболевания. Одной из причин названо вынужденное применение высоких доз фуросемида на старте комплекса терапии, которое активирует процессы, приводящие к снижению функциональных способностей почечных клубочков [108, 109, 160, 168]. Это приводит к резкому повышению активности нейроэндокринных механизмов, вазоконстрикции в почках, уменьшению объёма почечного кровотока и развитию хронической ишемии органа [58, 104, 161]. Предполагается, что снизить неблагоприятные последствия применения фуросемида при ОДСН позволит изменение способа его введения с ОБИ на ПВИ. Данное предположение основано на немногочисленных научных исследованиях, в большинстве которых отражена возможность лучше контролировать процесс дегидратации больных с ОДСН в условиях ПВИ. Работ, посвященных влиянию метода введения препарата на функцию почек, клиническое течение заболевания и исходы ОДСН в доступной литературе не найдено.

Цель нашего исследования состояла в улучшении результатов лечения больных с ОДСН за счет использования цистатина С, для ранней диагностики острого повреждения почек и уменьшения их числа путем выбора оптимального способа введения фуросемида в комплексной терапии.

В 2015 - 2018 гг. на базе КГБУЗ «Городская больница № 8, г. Барнаул» проведено открытое рандомизированное проспективное исследование 125 пациентов с ОДСН. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 8 от 28.09.2020). Пациенты включены в исследование после оценки критериев и подписания информированного согласия на участие в исследовании. Диагноз ОДСН был выставлен в соответствии с Национальными рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН, 2013, 2018 г, 2020 г.

Критериями включения служили наличие ХБП, клиническая картина ОДСН, анамнез ХСН, показатель уровня NT-proBNP более 200 пг/мл.

Критерии не включения больных в исследование были:

1. Нестабильная гемодинамика с показателем систолического АД ниже 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 корректировалась инфузией инотропных средств.

2. Острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе за период предыдущих 6 месяцев.

3. Наличие острых инфекционных или воспалительных заболеваний, развившихся одновременно с ОДСН.

4. Наличие хронических патологий почек, которые привели к значительным морфологическим изменениям органа.

Пациенты относились к старшей возрастной группе с медианой возраста 76 (71; 79) лет. Состояние больных на момент начала стационарного лечения было на уровне III - IV функциональных классов ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Показатель тяжести исходного состояния по ШОКС установлен 8 (6; 9) баллов. Обследование больных при поступлении в стационар и в ходе терапии проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по ХСН и ОДСН 2012, 2018, 2020 гг. Пациенты получали

комплексную терапию ОДСН, предложенную клиническими рекомендациями. Она включала препараты из группы ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II, блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, петлевых диуретиков, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы. По показаниям, для достижения целевого уровня частоты желудочкового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий, применялись сердечные гликозиды. Препараты калия вводились в случае выявления гипокалиемии при биохимическом исследовании крови. Для рандомизации исследуемых использовался метод конвертов. С его помощью были сформированы две группы. В 1-ю группу ( $n = 60$ ) вошли пациенты, у которых начальный этап парентеральной терапии диуретиками проводился с помощью ОБИ фуросемида. Во 2-й группе ( $n = 65$ ) начальный этап парентеральной терапии диуретиками проводился путем ПВИ фуросемида с использованием инфузионной внутривенной помпы. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести клинического состояния ОДСН, показателю фракции ФВ ЛЖ, уровню натрия и sCr сыворотки крови, СКФ, рассчитанной по показателям sCr, цистатина С сыворотки крови. Продолжительность парентеральной терапии диуретиками и общая их доза в группах достоверно не отличались.

Для решения задачи «Изучить возможности ранней диагностики острого повреждения почек у больных с ОДСН и ХБП по уровню СКФ, рассчитанной по показателям креатинина и цистатина С сыворотки крови» СКФ изучали двумя методами: по уровню sCr и цистатина С на 1-е и 10-е сутки госпитализации. ОПП определяли по критериям KDIGO 2012 [143, 144]. К ним относились: увеличение уровня sCr в 1,5 раза, по сравнению с базальным уровнем на протяжении 7 дней, снижение СКФ<sub>кр</sub> на 25% и более относительно «базальных» значений. За исходный уровень принимались sCr и СКФ<sub>кр</sub> пациента, определенные на амбулаторном этапе медицинской помощи, до настоящей госпитализации на фоне удовлетворительного состояния (отсутствия острых или обострения хронических заболеваний). Стабильная функция почек была определена в случае отсутствия отклонений по любому из исследуемых показателей за время наблюдения. Данные заносились в

электронные таблицы, выполнялась их статистическая обработка и затем сравнительный анализ показателей СКФ<sub>цист</sub> и СКФ<sub>кр</sub> у каждого пациента на этапах исследования. Сравнительная оценка sCr и цистатина С, для ранней диагностики острого повреждения почек, была проведена по числу установленных случаев с помощью этих биомаркеров у одних и тех же больных на разных этапах исследования.

Задача «Оценить влияние исходной стадии хронической болезни почек на развитие острого повреждения почек у пациентов с ОДСН» была решена путем проведения сравнительного анализа числа ОПП у пациентов с разными исходными стадиями ХБП.

Для решения задачи «Сравнить состояние функции почек, темпы 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» в группах больных, получавших указанные способы введения препарата, устанавливалось число и рассчитывались доли: ОПП и СФП, эпизодов отклонения темпов диуреза от целевых показателей, случаев гипонатриемии. Клиническое течение ОДСН изучалось по показателям шкалы оценки клинического состояния при ХСН, уровню NT-proBNP в сыворотке крови и продолжительности периода стационарного лечения. Затем проводилась сравнительная оценка полученных результатов у больных, получавших фуросемид разными способами и проверялась статистическая значимость различий с помощью t-критерия Стьюдента для долей и критерия Манна-Уитни для количественных признаков.

В ходе решения поставленных задач, нами были получены следующие результаты. Общее число ОПП установлено у 29,6% пациентов, при поступлении в стационар по поводу ОДСН. Из них ОПП по 2-м показателям у 11,2%, по СКФ<sub>цист</sub> у 18,4%. Во время лечения заболевания, на 2-м этапе исследования, у 8,0% пациентов произошло восстановление значений, измененных на 1-м этапе исследования. В том числе у 4,8% восстановились оба ранее измененных показателя и у 3,2% только СКФ<sub>цист</sub>, которая была снижена на 1-м этапе без

параллельного отклонения СКФ<sub>кр</sub>. В это же время установлены новые случаи ОПП по СКФ<sub>цист</sub> у 2,4% исследуемых. Общее количество ОПП на 2-м этапе зафиксировано у 22,4% больных. Из них ОПП по 2-м показателям у 18,4%, по СКФ<sub>цист</sub> у 4,0%. Таким образом, за весь период исследования общее число больных с ОПП составило 32,0%.

В ходе проведения сравнительной оценки эффективности sCr и цистатина С, для ранней диагностики ОПП, мы установили, что из 100,0% больных с этим осложнением, которое регистрировалось на 1-м и 2-м этапах исследования, у всех исследуемых на 1-м этапе снижалась СКФ<sub>цист</sub>. В это время sCr был повышен только у 34,8% из них. Различия в числе выявленных ОПП по разным показателям в это время были достоверными ( $p=0,002$ ). В дальнейшем повышение sCr произошло у тех, у кого с 1-го этапа сохранялся высокий уровень цистатина С. Это позволило рассматривать изолированное повышение цистатина С, в качестве фактора риска, последующего повышения sCr. Обработка материала с помощью четырехпольной таблицы подтвердила значимость развития ОПП по уровню креатинина на 2-м этапе исследования при наличии изолированного снижения СКФ<sub>цист</sub> на 1-м этапе ( $p<0,001$ ) и сильную связь между этими событиями.

Изучение влияния исходной стадии хронической болезни почек на развитие острого повреждения почек у пациентов с ОДСН показало, что число ОПП у пациентов с разными стадиями ХБП статистически достоверно не отличалось. Это позволило исключить влияние стадии ХБП на вероятность развития ОПП у пациентов с ОДСН.

Было проведено исследование влияния ОПП на темп диуреза и число эпизодов неудовлетворительных результатов терапии фуросемидом у пациентов с ОДСН. Установлено, что независимо от способа введения фуросемида у больных с ухудшением функции почек на 1-е сутки увеличивались число случаев олигурии в 3,3 раза ( $p=0,007$ ) и общее число неудовлетворительных эффектов терапии диуретиками в 2,4 раза ( $p = 0,043$ ). С помощью критерия хи-квадрат выявлено статистически значимое влияние ОПП на эти явления ( $p=0,008$ ). Изучение роли эпизодов неудовлетворительного эффекта диуретической терапии в нарушении

уровня натрия в плазме крови показало, что гипонатриемия регистрировалась у пациентов с наличием таких эпизодов в 53,6% случаев, а при их отсутствии в 10,3% случаев. Анализ четырехпольной таблицы показал сильную связь между этими событиями на 5-е сутки терапии, когда у большинства пациентов прекращалось парентеральное введение фуросемида. Критерий хи-квадрат Пирсона был равен 25,42 с уровнем достоверности  $p < 0,001$ , нормированное значение коэффициента Пирсона 0,58.

Изучение метода ОБИ в комплексе терапии ОДСН показало, что доля общего количества ОПП составила 31,6%, доля СФП - 68,4%. Удовлетворительный эффект терапии диуретиками при ОПП наблюдался у 41,7% больных, а доля исследуемых с отклонениями от целевых показателей темпов дегидратации составила 58,3%. В том числе олигурия в 26,7%, полиурия 31,6%. При исследовании уровня натрия у 28,4% больных на 5-е сутки зарегистрирована гипонатриемия, на 10-е сутки у 31,7% со значением  $131,9 \pm 1,6$  ммоль/л. Показатель ШОКС на 5-е сутки был 7 (7; 8) баллов, на 10-е - 4 (3; 5) балла. Контроль NT-proBNP установил его высокий уровень на 1-м этапе исследования. Медиана показателя была равна 365,0 (318,5; 397,8) пг/мл. На 2-м этапе исследования на фоне разрешения ОДСН значение снижалось до 142,0 (131,8; 174,5) пг/мл. Койко-день у больных получавших ОБИ фуросемида в комплексе терапии составил 14 (12; 14) суток.

После применение метода ПВИ в комплексе терапии ОДСН доля общего количества ОПП составила 13,9%, доля СФП - 86,1%. Удовлетворительный эффект терапии диуретиками наблюдался у 70,8% больных, а доля исследуемых с отклонениями от целевых показателей темпов дегидратации составила 29,2%. В том числе олигурия 10,8%, полиурия 18,4%. При исследовании уровня натрия у 12,3% больных на 5-е сутки зарегистрирована гипонатриемия, на 10-е сутки у 18,5% со значением  $132,4 \pm 1,9$  ммоль/л. Показатель ШОКС на 5-е сутки был 6 (6; 7) баллов, на 10-е - 3 (2; 4) балла. Контроль NT-proBNP установил его высокий уровень на 1-м этапе исследования. Медиана показателя была равна 382,0 (365,0; 403,0) пг/мл. На 2-м этапе исследования на фоне разрешения ОДСН значение

снижалось до 123,0 (102,0; 154,0) пг/мл. Койко-день у больных получавших ПВИ фуросемида в комплексе терапии составил 12 (11; 13) суток.

При проведении сравнительной оценки влияния разных способов введения фуросемида в комплексе терапии ОДСН на состояние функции почек по СКФ<sub>цист</sub> мы установили прямую статистически значимую связь ( $p=0,006$ ), между применением ПВИ фуросемида и увеличением количества восстановлений ранее сниженного показателя. У больных, получавших ПВИ на 2-м этапе исследования было меньше ОПП по СКФ<sub>кр</sub>, по сравнению с теми, у кого использовались ОБИ: 4,6% против 20,0% ( $p = 0,014$ ). Оценка зависимости количества ОПП по sCr от способа введения фуросемида продемонстрировала прямую статистически значимую связь между применением ПВИ фуросемида и меньшим числом ОПП по СКФ<sub>кр</sub> ( $p = 0,018$ ). Увеличение числа восстановлений функции почек по значениям цистатина С и уменьшение ОПП по sCr, после применения ПВИ фуросемида, по сравнению с ОБИ закономерно привели к снижению числа ОПП по 2-м показателям и общего числа этих нарушений в 2,5 раза ( $p = 0,039$ ). Обработка материала с помощью четырехпольной таблицы показала прямую статистически значимую связь между применением ПВИ фуросемида и уменьшением числа ОПП по 2-м показателям на 2-м этапе исследования ( $p = 0,040$ ). Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом продемонстрировал, что после применения ПВИ фуросемида риск развития ОПП по 2-м показателям достоверно снижается в 2,5 раза ( $RR = 0,41$ ; ДИ 0,18 - 0,91). Общее число ОПП после применения ОБИ было больше в 2,3 раза ( $p = 0,037$ ). Оценка зависимости общего числа ОПП от способа введения фуросемида установила прямое статистически значимое влияние применения ПВИ фуросемида в комплексе терапии на уменьшение числа этих осложнений на 2-м этапе исследования ( $p=0,030$ ). Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом показал, что использование ПВИ фуросемида достоверно снижает в 2,3 раза риск развития общего количества ОПП ( $RR = 0,44$ ; ДИ 0,22 - 0,89).

Таким образом, применение ПВИ фуросемида продемонстрировало лучшие клинические результаты при оценке состояния функции почек у пациентов с

ОДСН, по сравнению с использованием ОБИ. Это выразалось в увеличении числа восстановлений функции почек по показателю цистатина С, относительно изменений, с которыми пациенты поступили в стационар. А также снижалось число новых нарушений, которые развивались в процессе терапии ОДСН. В результате этого общее число ОПП после применения ПВИ фуросемида стало меньше, чем после ОБИ.

Сравнительная оценка эффекта диуретической терапии позволила установить, что после ПВИ фуросемида, по сравнению с ОБИ, число пациентов с удовлетворительными результатами темпа снижения массы тела в течение всего периода терапии было больше в 1,7 раза ( $p = 0,027$ ). Это произошло благодаря снижению числа больных с эпизодами олигурии в 2,5 раза ( $p = 0,038$ ) и полиурии. Особенно ярко это проявлялось на 1-е сутки лечения, когда неудовлетворительных эффектов терапии диуретиками после ОБИ было больше в 2,1 раза ( $p=0,027$ ). Полученные данные позволили установить зависимость снижения количества случаев неудовлетворительного эффекта диуретической терапии в 1-е сутки с ПВИ фуросемида ( $p = 0,030$ ). Относительный риск развития неблагоприятного эффекта диуретической терапии был выше при использовании ОБИ в 1,9 раза ( $RR - 1,99$ ; ДИ 1,29 - 3,08). Это продемонстрировало лучшую управляемость метода ПВИ, по сравнению с ОБИ при проведении коррекции перегрузки объемом пациентов с ОДСН.

Изучение влияния способа введения фуросемида на уровень натрия сыворотки показало, что на 5-е сутки, к моменту завершения парентерального введения препарата, общее число гипонатриемии после применения ПВИ было меньше в 2,3 раза ( $p < 0,045$ ), чем после ОБИ. В дальнейшем на 10-е сутки статистически значимых различий по этому показателю в группах не было, т.к. диуретики всем больным вводились *per os* в виде твердых лекарственных форм.

Оценка эффективности комплекса терапии ОДСН у пациентов, получавших фуросемид разными способами, показала преимущества ПВИ. Это выразалось в лучшем клиническом состоянии больных на 5-е и 10-е сутки по показателю ШОКС. Медиана значения была ниже на 14,3% ( $p < 0,001$ ) на 5-е, и на 25,0% ( $p=0,001$ ) на

10-е сутки, чем в группе ОБИ. Это сопровождалось более быстрым темпом снижения уровня NT-proBNP, который на 10-е сутки имел значение на 13,4% ( $p < 0,001$ ) ниже, чем у пациентов с ОБИ. Благоприятное течение госпитального этапа терапии ОДСН позволило уменьшить продолжительность госпитализации у этих больных на 16,7% ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, проведенное исследование позволило получить новые данные о количестве ОПП у пациентов с разными стадиями ХБП при развитии ОДСН. Показано преимущество цистатина С, по сравнению с традиционным биомаркером функции почек sCr для ранней диагностики ОПП. Установлена связь ОПП с эпизодами неудовлетворительных темпов диуреза в ходе терапии заболевания и влияние этих эпизодов на нарушение баланса натрия. Впервые проведена оценка состояния функции почек, темпа диуреза, уровня натрия плазмы и течения заболевания у пациентов, получавших комплекс терапии ОДСН в условиях разных способов введения фуросемида. Установлено влияние способа введения фуросемида на течение заболевания. Сравнительный анализ полученных результатов позволил обосновать преимущество применения ПВИ фуросемида, по сравнению с ОБИ, для улучшения результатов лечения и клинических исходов ОДСН.

## 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  $СКФ_{\text{цист}}$  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 СКФкр, относительно «базального» СКФкр, 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 СОКРАЩЕНИЙ:**

АД- артериальное давление

АЛТ- аланинаминотрансфераза

АМКР- антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АСТ- аспаратаминотрансфераза

ВАК РФ- высшая аттестационная комиссия Российской Федерации

ДИ- доверительный интервал

и АПФ- ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

КРС- кардиоренальный синдром

ЛЖ- левый желудочек

МТ- масса тела

ОБИ- однократная болюсная инъекция

ОДСН- острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОПП- острое повреждение почек

ОР- относительный риск

ПВИ- пролонгированная внутривенная инфузия

ПХБП-прогрессирование хронической болезни почек

СВ- сердечный выброс

СКФ- скорость клубочковой фильтрации

СКФ кр - скорость клубочковой фильтрации по креатинину

СКФ цист- скорость клубочковой фильтрации по цистатину

СНнФВ ЛЖ– сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

СНпФВ ЛЖ– сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса

СНсФВ ЛЖ- сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СФП- стабильная функция почек

ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка

ФК- функциональный класс

ФК ХСН- функциональный класс хронической сердечной недостаточности

ФП- фибрилляция предсердий

ХБП- хроническая болезнь почек

ХСН- хроническая сердечная недостаточность

ЦВД- центральное венозное давление

ЧСС- частота сердечных сокращений

ШОКС- шкала оценки клинического состояния

ЭКГ- электрокардиография

NT-proBNP- N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

RR (relative risk) – относительный риск

sCr- креатинин

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Беленков, Ю.Н. Место торасемида в современной терапии хронической сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, Г.А. Шакарьянц // Журнал Сердечная недостаточность. – 2015. – Т. 16, № 6 (93). – С. 391–395.
2. Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, А.С. Подусов, М.П. Маркевич // Нефрология и диализ. - 2020. - Т. 22, № 2. - С. 181-188.
3. Бойцов, С.А. Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 2) / С.А. Бойцов, С.В. Готье, И.В. Жиров // Неотложная кардиология. – 2017. – № 1. – С. 34–59.
4. Бреус, А.В. Новые подходы к лечению хронической сердечной недостаточности / А.В. Бреус // Forcipe. - 2021. - Т. 4, № S1. - С. 878.
5. Ватутин, Н.Т. Клиническая и прогностическая значимость гипонатриемии у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Архивъ внутренней медицины. – 2018. - № 8(5). – С. 372-381.
6. Вклад пневмонии в смертность коморбидного пациента с хронической сердечной недостаточностью / А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов, А.В. Соколова // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 1. – С. 55–59.
7. Влияние величины дозы основных препаратов на риск повторной госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов, А.В. Соколова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 1. – С. 29–34.
8. Выбор петлевого диуретика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Т.В. Горюнова, Ю.Ф. Осмоловская, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 11. – С. 771–775.

9. Гареева, А.И. Оценка клинических параметров у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / А.И. Гареева, С.А. Фрид // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2020. - № 2. - С. 62-66.
10. Глизер, С.Л. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности и почечная дисфункция. Диагностика, лечение / С.Л. Глизер, О.А. Штегман, М.М. Петрова // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2020. - Т. 35, № 2. - С. 35-43.
11. Горшкова, Е.Г. Цистатин С – ранний маркер снижения функции почек / Е.Г. Горшкова, М.Б. Кривич // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2017. – № 4 (74). – С. 109–111.
12. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно–сосудистых заболеваний и возможность коррекции / Г.А. Барышникова, С.А. Чорбинская, И.И. Степанова, О.Е. Блохина // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 67–73.
13. Дроботя, Н.В. Лечение отечного синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью: успехи есть, но проблемы остаются / Н.В. Дроботя, В.В. Калтыкова, А.А. Пироженко // РМЖ. - 2021. - Т. 29, № 9. - С. 17-21.
14. Душина, А.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / А.Г. Душина, Е.А. Лопина, Р.А. Либис // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24(2). – С. 7–11.
15. Жерко, О.М. Ультразвуковая диагностика повреждения почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / О.М. Жерко // Здоровоохранение (Минск). - 2020. - № 4 (877). - С. 73-78.
16. Зверев, Я.Ф. Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме / Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 96–111.

17. Зверев, Я.Ф. Роль почек в поддержании кальциевого и магниевого гомеостаза при его нарушениях (часть 1) / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов, А.Я. Рыкунова // Нефрология и диализ. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 150–169.
18. Зырянов, С.К. Сравнительный фармакоэкономический анализ лекарственной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью после декомпенсации / С.К. Зырянов, Е.А. Ушкалова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 65–71.
19. Иванов, Д.Д. Высокие дозы торасемида в практике врача: очевидные преимущества / Д.Д. Иванов // Почки. - 2020. - Т. 9, № 1. - С. 35-38.
20. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением / А.Г. Чучалин, И.Я. Цеймах, А.П. Момот, А.Н. Мамаев, И.А. Карбышев, Г.И. Костюченко // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 25–32.
21. Канорский, С.Г. Конгресс американской ассоциации кардиологов 2018: результаты клинических исследований / С.Г. Канорский, М.Н. Мамедов, Р.Г. Оганов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 7, № 21. – С. 33–40.
22. Кисельникова, О.В. Цистатин с в оценке скорости клубочковой фильтрации почек у детей и подростков / О.В. Кисельникова, Е.М. Спивак, Л.И. Мозжухина // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т.34, № 1. – С. 63–66.
23. Кобалава, Ж.Д. Антикоагулянтная терапия при хронической болезни почек и фибрилляции предсердий: ось вращения между полюсами риска / Ж.Д. Кобалава, А.А. Шаваров // Евразийский кардиологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 64–83.
24. Колегова, И.И. Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов–мишеней у больных кардиоренальным синдромом / И.И. Колегова, А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 21–26.

25. Контрастиндуцированная нефропатия у пациентов с острым коронарным синдромом: клиническое значение, диагностика, методы профилактики / О.В. Демчук, И.А. Сукманова, И.В. Пономаренко, В.А. Елыкомов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 82–88.
26. Крылова, А.Н. Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после эпизода декомпенсации: тезисы доклада на конференции / А.Н. Крылова, Н.А. Шестакова, Н.Г. Виноградова // Сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Нижний Новгород: ФГБОУ «Приволжский исследовательский медицинский университет», 2019. – С. 249–250.
27. Курлыкина, Н.В. Современные аспекты применения петлевых диуретиков при сердечной недостаточности / Н.В. Курлыкина, Е.М. Середенина, Я.А. Орлова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 9. – С. 115–119.
28. Ларина, В.Н. Выбор эффективного диуретика для терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе: доводы в пользу торасемида / В.Н. Ларина // Consilium Medicum. – 2018. - № 20(10). – С. 29-35.
29. Леонова, М.В. Европейский консенсус применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности 2019 года / М.В. Леонова // Медицинский совет. - 2020. - № 4. - С. 12-21.
30. Мареев, Ю.В. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар / Ю.В. Мареев, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № S4. – С. 19–30.
31. Масленникова, Г.Я. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия / Г.Я. Масленникова, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 5–12.
32. Медведева, Е.А. Галектин–3, маркеры окислительного стресса и дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

- / Е.А. Медведева, И.И. Березин, Ю.В. Щукин // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 3. – С. 46–50.
33. Медведева, Е.А. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии / Е.А. Медведева, Н.В. Шиляева // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 141(1). – С. 136–141.
34. Межонов, Е.М. Прогностическое значение острого кардиоренального синдрома у пациентов с острой кардиальной патологией / Е.М. Межонов, Ю.А. Вялкина, С.В. Шалаев // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 8. – С. 44–55.
35. Мельник, А.А. Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение / А.А. Мельник // Почки. – 2017. – Т. 6, № 1. С. 2–14.
36. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, И.В. Шевляков, И.В. Трубина // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23(5). – С. 81–86.
37. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью / В.Н. Протасов, О.Ю. Нарусов, А.А. Скворцов, Д.Е. Протасова, Т.В. Кузнецова, А.А. Петрухина и др. // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1. – С. 53–64.
38. Муминов, Ш.К. Прогностические маркеры хронической болезни почек у больных ИБС / Ш.К. Муминов // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: сборник статей по материалам XLIV международной научно-практической конференции. - Москва, 2021. - С. 12-18.
39. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, С.А. Бойцов, А.В. Ардашев. – 2-е изд. – Москва: Медпрактика-М, 2018. – 247 с.
40. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: Основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть 1 / Смирнов А.В.,

Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и др. // Нефрология. – 2016. – № 20 (1). – С. 79–104.

41. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, И.Н. Бобкова, М.Ю. Швецов и др. – Санкт–Петербург: Левша, 2013. – 51 с.
42. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.05.2017 № 203н. – Текст: электронный // ГАРАНТ.РУ: информационно–правовой портал: сайт. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/>
43. Орлова, Я.А. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов общества специалистов по сердечной недостаточности, российской ассоциации геронтологов и гериатров и евразийской ассоциации терапевтов / Я.А. Орлова, О.Н. Ткачёва, Г.П. Арутюнов // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S12. – С. 42–72.
44. Осипова, И.В. Факторы риска и хроническая болезнь почек при ревматоидном артрите / И.В. Осипова, Ю.Н. Стародубова, И.В. Сопотова // Всероссийская научно–практическая конференция «Боткинские чтения» (11–12 мая 2017, Санкт–Петербург). – СПб., 2017. – С. 20–21.
45. Особенности центральной гемодинамики у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью / Т.В. Филиппова, Г.Г. Ефремушкин, И.Г. Халтурина, Ю.А. Честнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № S2. – С. 122–123.
46. Оценка причин и факторов риска развития декомпенсированной сердечной недостаточности / Н.В. Пырикова, И.В. Осипова, Я.А. Орлова, Н.А. Мозгунов // Бюллетень медицинской науки. - 2020. - № 1 (17). - С. 42-49.
47. Патоморфологическая картина диабетической нефропатии при экспериментальном сахарном диабете / С.О. Филинова, А.Ю. Жариков, И.П. Бобров, О.Н. Мазко, О.Г. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 1. – С. 147–152.

48. Первый Российский консенсус по количественной оценке результатов медицинских вмешательств / А.Г. Арутюнов, С.А. Бойцов, И.А. Викторова, В.В. Власов, М.И. Воевода, П.А. Воробьёв и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 283–301.
49. Переверзев, А.П. Сердечная недостаточность как фактор риска развития нежелательных реакций. Часть 2: Изменение фармакокинетики отдельных лекарственных средств / А.П. Переверзев, О.Д. Остроумова // Качественная клиническая практика. - 2021. - № 4. - С. 60-74.
50. Пилотный проект «Совершенствование медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью»: результаты 1 этапа / П.М. Муртазалиева, Е.В. Карелкина, А.А. Шишкова, В.В. Зайцев, Н.Э. Звартау, О.М. Моисеева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 44–50.
51. Пономаренко, И.В. Современные биомаркеры повреждения почек: клиническое и прогностическое значение / И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова // Сердце: Журнал для практикующих врачей. – 2017. – Т. 16, № 3 (95). – С. 168–176.
52. Прогнозирование течения сердечной недостаточности у пациентов старшего возраста с хронической болезнью почек // В.Н. Ларина, В.И. Лунев, В.Г. Ларин и др. // Терапия. - 2021. - Т. 7, № 9 (51). - С. 85-94.
53. Прогностическое значение способа определения расчетной скорости клубочковой фильтрации при декомпенсации хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: акцент на цистатин С / Т.А. Никифорова, Д.Ю. Щекочихин, Х. Манаа, А.А. Ломоносова, Н.Л. Козловская, Ф.Ю. Копылов и др. // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S11. – С. 69–76.
54. Программа управления регистром больных хронической ишемической болезнью сердца в Алтайском крае / Е.А. Номоконова, В.А. Елыкомов, А.А. Ефремушкина, Е.Г. Никулина, К.В. Недосеко // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 25–29.

55. Прокопьева, Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек / Н.Э. Прокопьева, В.П. Новикова // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № S. – С. 29–35.
56. Ранняя диагностика острого почечного повреждения у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / С.Н. Насонова, И.В. Жиров, М.В. Ледяхова, Т.В. Шарф, Е.Г. Босых, В.П. Масенко и др. // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 4. – С. 67–73.
57. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования Хронограф / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, Н.Х. Багманова, М.М. Батюшин, Г.М. Орлова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 91–101.
58. Резник, Е.В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (Часть 1): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы) / Е.В. Резник, И.Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – №1. – С. 5–22.
59. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации ОССН — РКО РНМОТ / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев и др. // Кардиология. – 2018. – № 58(S6). – С. 5–151.
60. Сердюк, С.В. Мощные диуретики: фуросемид и торасемид при лечении хронической сердечной недостаточности / С.В. Сердюк, А.Ф. Гараева // Аллея науки. - 2021. - Т. 1, № 7 (58). - С. 153-157.
61. Система управления сердечно–сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы / Е.В. Шляхто, Н.Э. Звартау, С.В. Виллевалде, А.Н. Яковлев, А.Е. Соловьева, А.С. Алиева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24(11). – С. 69–82.
62. Сопутствующая патология у больных ХСН со сниженной и сохранной фракцией выброса / А.С. Балицкая, В.А. Елыкомов, Е.Б. Клестер, К.В.

- Клестер, Э.Э. Мухтарова, Я.Н. Шойхет // Российский национальный конгресс кардиологов: Материалы конгресса. – Москва, 2019. – С. 713–714.
63. Сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у пациентов в клинической практике: сопутствующие заболевания, фармакотерапия и исходы (данные регистров РЕКВАЗА) / М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, Е.Ю. Андреев и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2021. - Т. 17, № 5. - С. 702-711.
64. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // Терапевтический архив. – 2017. – № 9. – С. 4–9.
65. Файзуллоев, А.И. Характеристика хронической сердечной недостаточности на госпитальном этапе / А.И. Файзуллоев, С.М. Шукурова, Ф.М. Зоидова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2021. - № 1. - С. 79-86.
66. Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии / Г.П. Арутюнов, Я.А. Орлова, Н.А. Козиолова, А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова. – Москва: КлинМед Консалтинг, 2018. – 199 с.
67. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации РКО – НОИСН – ОССН / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т 25. – № 11. – С. 314–374.
68. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков и др. // Кардиология. - 2021. - Т. 61, № 4. - С. 4-14.
69. Цистатин С в ранней диагностике острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / М.В. Ледяхова, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, Е.Б. Яровая, Т.М. Ускач, Т.В. Шарф и др. // Кардиологический вестник. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 26–30.
70. Цистатин С и факторы риска сердечно–сосудистых заболеваний среди коренных и некоренных жителей Горной Шории / Е.С. Филимонов, Т.А.

- Мулерова, Е.Г. Учасова, Н.Н. Елифанцева, В.Н. Вялова, Л.Г. Херингсон и др.  
// Кардиологический вестник. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 46–51.
71. Шляхтина, Н.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности / Н.В. Шляхтина, И.Г. Сергеева, А.А. Тулупов. - Новосибирск, 2020. – 62 с.
72. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al. // Eur J Heart Fail. – 2016. – Vol. 18. – P. 891–975.
73. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / McDonagh T.A. , Metra M. , Adamo M. et al.; ESC Scientific Document Group // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, N 36. – P. 3599-3726.
74. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference / R. Bellomo, C. Ronco, R.L. Mehta et al. // Ann Intensive Care. – 2017. – Vol.7. – P. 49.
75. Aldosteronism with mild hypokalemia presenting as life-threatening ventricular arrhythmias: A case report / D. Shao, S. Wang, S. Zhou, Q. Cai, R. Zhang, H. Li et al. // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97 (50). – P. e13608.
76. Arrigo, M. Cardiorenal Interactions Revisited: How to Improve Heart Failure Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease / M. Arrigo, P.E. Cippà, A. Mebazaa // Current heart failure reports. – 2018. – Vol. 15 (5). – P. 307–314.
77. Association Between Serum Cystatin C and Creatinine in Chronic Kidney Disease Subjects Attending a Tertiary Health Care Centre / J. DSa, S. Shetty, R.R. Bhandary, A.V. Rao // Journal of clinical and diagnostic research. – 2017. – Vol. 11 (4). – P. BC09–BC12.
78. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes / A.J. Collins, B. Pitt, N. Reaven, S. Funk, K. McGaughey, D. Wilson et al. // American journal of nephrology. – 2017. – Vol. 46 (3). – P. 213–221.

79. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction / I. Löfman, K. Szummer, U. Dahlström, T. Jernberg, L.H. Lund // *European journal of heart failure*. – 2017. – Vol. 19 (12). – P. 1606–1614.
80. Biomarkers in Cardiorenal Syndromes / S. Fu, S. Zhao, P. Ye, L. Luo // *BioMed research international*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 9617363.
81. Blockade of Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Elderly Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease: Results of a Single–Center, Observational Cohort Study / J. Martínez–Milla, M.C. García, M.T. Urquía, M.L. Castillo, A.D. Arbiol, A.L.R. Monteagudo et al. // *Drugs & aging*. – 2019. – Vol. 36 (12). – P. 1123–1131.
82. Braam, B. Systemic arterial and venous: determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure / B. Braam, W.A. Cupples, J.A. Joles et al. // *Heart Fail Rev*. – 2012. – Vol. 17 (2). – P. 161–175.
83. Brandenburg, V. The Cardiorenal Syndrome / V. Brandenburg, G.H. Heine // *Deutsche medizinische Wochenschrift*. – 2019. – Vol. 144 (6). – P. 382–386.
84. Burden and challenges of heart failure in patients with chronic kidney disease. A call to action / G. Romero–González, S. Ravassa, O. González, I. Lorenzo, M.A. Rojas, I. García–Trigo et al. // *Nefrologia*. – 2020. – Vol. 40(3). – P. 223–236.
85. Burden and Outcomes of Heart Failure Hospitalizations in Adults With Chronic Kidney Disease.; Go AS; CRIC Study Investigators / N. Bansal, L. Zelnick, Z. Bhat, M. Dobre, J. He, J. Lash et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73 (21). – P. 2691–2700.
86. Can we prevent or treat renal dysfunction in acute heart failure? / V. Lazzarini, L. Bettari, S. Bugatti et al. // *Heart Fail Rev*. – 2012. – Vol. 17 (2). – P. 291–303.
87. Cardiac arrhythmias in hypokalemic periodic paralysis: Hypokalemia as only cause? / B.C. Stunnenberg, J. Deinum, T.P. Links, A.A. Wilde, H. Franssen, G. Drost // *Muscle & nerve*. – 2014. – Vol. 50 (3). – P. 327–332.
88. Cardiac Biomarkers and Risk of Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study / N. Bansal, L. Zelnick, A.

- Go, A. Anderson, R. Christenson, R. Deo et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8 (21). – P. e012336.
89. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms / J. Nunez, G. Minana, E. Santas et al. // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2015. – Vol. 68 (5). – P. 426–435.
90. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury / L. Di Lullo, P.B. Reeves, A. Bellasi, C. Ronco // *Seminars in nephrology*. – 2019. – Vol. 39 (1). – P. 31–40.
91. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction—an under-recognized clinical entity. *Heart failure reviews* / A. Agrawal, M. Naranjo, N. Kanjanahattakij, J. Rangaswami, S. Gupta // *Heart Fail Rev*. – 2019. – Vol. 24 (4). – P. 421–437.
92. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology / J. Rangaswami, V. Bhalla, J.E.A. Blair, T.I. Chang, S. Costa, K.L. Lentine et al. // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139 (16). – P. e840–e878.
93. Cardio-renal syndrome: new perspective in diagnostics / P. Iyngkaran, H. Schneider, P. Devarajan et al. // *Semin Nephrol*. – 2012. – Vol. 32 (1). – P. 3–17.
94. Chitturi, C. Diuretics in the Management of Cardiorenal Syndrome / C. Chitturi, J.E. Novak // *Advances in chronic kidney disease*. – 2018. – Vol. 25 (5). – P. 425–433.
95. Chronic kidney disease staging with cystatin C or creatinine-based formulas: flipping the coin / S. Luis-Lima, B. Escamilla-Cabrera, N. Negrín-Mena, S. Estupiñán, P. Delgado-Mallén, D. Marrero-Miranda et al. // *Nephrology, dialysis, transplantation*. – 2019. – Vol. 34 (2). – P. 287–294.
96. Chronic kidney disease, cardiovascular risk markers and total mortality in older men: cystatin C versus creatinine / S. Zonoozi, S.E. Ramsay, O. Papacosta, L.T. Lennon, E.A. Ellins, J.P.J. Halcox et al. // *Journal of epidemiology and community health*. – 2019. – Vol. 73 (7). – P. 645–651.

97. Chronic kidney disease, heart failure and neprilysin inhibition / R. Haynes, D. Zhu, P.K. Judge, W.G. Herrington, P.A. Kalra, C. Baigent // *Nephrology, dialysis, transplantation*. – 2020. – Vol. 35(4). – P. 558–564.
98. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of patients with ischemic and nonischemic acute severe heart failure: analysis of data from the COMMIT–AHF registry / M. Ostraga, M.J. Gierlotka, G. Stonka et al. // *Pol Arch Intern Med*. – 2017. – Vol. 127. – P. 328–335.
99. Combined effect of renal function and serum potassium level in sudden cardiac death in aging hypertensive subjects / J.P. Fauvel, F. Gueyffier, L. Thijs, M. Ducher // *Hypertension research*. – 2018. – Vol. 41 (6). – P. 469–474.
100. Comparison of estimated glomerular filtration rates in Chinese patients with chronic kidney disease among serum creatinine-, cystatin-C- and creatinine-cystatin-C-based equations: A retrospective cross-sectional study / J. Hu, X. Xu, K. Zhang, Y. Li, J. Zheng, W. Chen et al. // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. – 2020. – Vol. 505. – P. 34–42.
101. Continuous Infusion Versus Intermittent Boluses of Furosemide in Acute Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.S.K. Chan, T.K.M. Kot, M. Ng, Harky A. // *Journal of cardiac failure*. – 2019. – S1071–9164(19). – P. 30755–30759.
102. Costanzo, M.R. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure / M.R. Costanzo // *Heart failure clinics*. – 2020. – Vol. 16 (1). – P. 81–97.
103. Creatinine- and Cystatin C-Based Incidence of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Disease in AKI Survivors / C. Rimes-Stigare, B. Ravn, A. Awad, K. Torlén, C.R. Martling, M. Bottai et al. // *Critical care research and practice*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 7698090.
104. Darmon, M. What's new in cardiorenal syndrome? / M. Darmon, M. Schetz // *Intensive care medicine*. – 2018. – Vol. 44 (6). – P. 908–910.
105. Daminova, K.M. Diagnostic value of the method for determining GFR in patients with CKD under the conditions of the primary line of health care / K.M. Daminova // *New Day in Medicine*. - 2021. - № 3 (35). - P. 224-227.

106. Diagnostic and prognostic value of galectin–3, serum creatinine, and cystatin C in chronic kidney diseases / F. Ji, S. Zhang, X. Jiang, Y. Xu, Z. Chen, Y. Fan et al. // *Journal of clinical laboratory analysis*. – 2017. – Vol. 31 (5). – P. e22074.
107. Different components of blood pressure are associated with increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease versus heart failure in advanced chronic kidney disease; CRIC Study Investigators / N. Bansal, C.E. McCulloch, F. Lin, C. Robinson–Cohen, M. Rahman, J.W. Kusek et al. // *Kidney international*. – 2016. – Vol. 90 (6). – P. 1348–1356.
108. Different diuretic properties between tolvaptan and furosemide in congestive heart failure patients with diuretic resistance and renal impairment: a subanalysis of the K–STAR / Y. Ikeda, T. Inomata, K. Kida, Y. Shibagaki, N. Sato, T. Izumi et al. // *Kanagawa Aquaresis Investigators, Heart and vessels*. – 2019. – Vol. 34 (3). – P. 442–451.
109. Diuretics associated acute kidney injury: clinical and pathological analysis / X. Wu, W. Zhang, H. Ren, X. Chen, J. Xie, N. Chen // *Ren Fail*. – 2014. – Vol. 36. – P. 1051–1055.
110. Does Furosemide Increase Oxidative Stress in Acute Kidney Injury / B.I. Silbert, K.M. Ho, J. Lipman, J.A. Roberts, T.B. Corcoran, D.J. Morgan et al. // *Antioxidants & redox signaling*. – 2017. – Vol. 26 (5). – P. 221–226.
111. Early responsiveness to continuous erythropoietin receptor activator predicts renal prognosis and is determined by a novel antioxidative marker in non–dialysis chronic kidney disease: a prospective, observational, single–center study / J. Ino, E. Kasama, M. Kodama, T. Harada, K. Sato, H. Eizumi et al. // *Clinical and experimental nephrology*. – 2020. – Vol. 24(7). – P. 590–597.
112. Effect of cardiac rehabilitation on the renal function in chronic kidney disease – Analysis using serum cystatin–C based glomerular filtration rate / T. Hama, K. Oikawa, A. Ushijima, N. Morita, T. Matsukage, Y.J. Ikari et al. // *International journal of cardiology. Heart & vasculature*. – 2018. – Vol. 19. – P. 27–33.

113. Effect of continuous furosemide infusion on outcome of acute kidney injury / J. Ni, H. Jiang, F. Wang, L. Zhang, D. Sha, J. Wang // *Pakistan journal of medical sciences*. – 2019. – Vol. 35 (3). – P. 754–757.
114. Effect of socio–demographic factors on endogenous biomarkers (cystatin C and creatinine) among elderly chronic kidney disease patients: a cross–sectional study / I. Khan, A.H. Khan, A.S. Adnan, S.A.S. Sulaiman, A.B.A. Hamzah, N. Ahmed et al. // *International urology and nephrology*. – 2018. – Vol. 50 (6). – P. 1113–1121.
115. Effect of spironolactone on the risks of mortality and hospitalization for heart failure in pre–dialysis advanced chronic kidney disease: A nationwide population–based study / W.C. Tseng, J.S. Liu, S.C. Hung, K.L. Kuo, Y.H. Chen, D.C. Tarng et al. // *International journal of cardiology*. – 2017. – Vol. 238. – P. 72–78.
116. Effects of Tolvaptan Addition to Furosemide in Normo– and Hyponatremia Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Stages G3b–5: A Subanalysis of the K–STAR Study / N. Tominaga, K. Kida, T. Inomata, N. Sato, T. Izumi, Y.J. Akashi et al. // *American journal of nephrology*. – 2017. – Vol. 46 (5). – P. 417–426.
117. Effects of tolvaptan in patients with chronic kidney disease and chronic heart failure / M. Katsumata, N. Hirawa, K. Sumida, M. Kagimoto, Y. Ehara, Y. Okuyama et al. // *Clinical and experimental nephrology*. – 2017. – Vol. 21 (5). – P. 858–865.
118. Efficacy of Intravenous Furosemide Versus a Novel, pH–Neutral Furosemide Formulation Administered Subcutaneously in Outpatients With Worsening Heart Failure / N.A. Gilotra, O. Princewill, B. Marino, I.S. Okwuosa, J. Chasler, J. Almansa et al. // *JACC. Heart failure*. – 2018. – Vol. 6 (1). – P. 65–70.
119. Enalapril Associated with Furosemide Induced Acute Kidney Injury in an Infant with Heart Failure. A Case Report, a Revision of the Literature and a Pharmacovigilance Database Analysis / V. Fabiano, C. Carnovale, M. Gentili, S.

- Radice, G.V. Zuccotti, E. Clementi et al. // *Pharmacology*. – 2016. – Vol. 97 (1–2). – P. 38–42.
120. Endocan Is an Independent Predictor of Heart Failure–Related Mortality and Hospitalizations in Patients with Chronic Stable Heart Failure / G. Kosir, B. Jug, M. Novakovic, M.B. Mijovski, J. Ksela // *Disease markers*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 9134096.
121. Epigenetics: a potential key mechanism involved in the pathogenesis of cardiorenal syndromes / G.M. Virzi, A. Clementi, A. Brocca, M. de Cal, C. Ronco // *Journal of nephrology*. – 2018. – Vol. 31 (3). – P. 333–341.
122. Evaluation of nephrocerebral risk with the use of cystatin C in patients with chronic kidney disease / I.T. Murkamilov, I.S. Sabirov, V.V. Fomin, J.A. Murkamilova, K.A. Aitbaev, Z.R. Rayimzhanov // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. – 2018. – Vol. 118(9). – P. 10–16.
123. Examining the utility of cystatin C as a confirmatory test of chronic kidney disease across the age range in middle–aged and older community–dwelling adults / M. Canney, D.J. Sexton, N. O'Leary, M. Healy, R.A. Kenny, M.A. Little et al. // *Journal of epidemiology and community health*. – 2018. – Vol. 72 (4). – P. 287–293.
124. Faggioni, M. Arrhythmia Protection in Hypokalemia: A Novel Role of Ca<sup>2+</sup>–Activated K<sup>+</sup> Currents in the Ventricle / M. Faggioni, B.C. Knollmann // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132 (15). – P. 1371–1373.
125. Fan, P.C. Biomarkers for acute cardiorenal syndrome / P.C. Fan, C.H. Chang, Y.C. Chen // *Nephrology (Carlton, Vic.)*. – 2018. – Vol. 23, Suppl 4. – P. 68–71.
126. Furosemide as a functional marker of acute kidney injury in ICU patients: a new role for an old drug / F. Mariano, A. Mella, M. Vincenti, L. Biancone // *Journal of nephrology*. – 2019. – Vol. 32 (6). – P. 883–893.
127. Gupta, A. The hospital Readmissions Reduction Program — learning from failure of a healthcare policy / A. Gupta, G.U. Fonarow // *Eur J Heart Fail*. – 2018. – Vol. 20. – P. 1169–1174.

128. Hakopian, N.N. Prognostic Impact of Chronic Kidney Disease in Patients with Heart Failure / N.N. Hakopian, D. Gharibian, M.M. Nashed // Perm J. – 2019. – Vol. 23. – P. 18–273.
129. Has public reporting of hospital readmission rates affected patient outcomes?: analysis of Medicare claims data / A.D. DeVore, B.G. Hammill, N.C. Hardy et al. // J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol. 67. – P. 963–972.
130. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference / A.A. House, C. Wanner, M.J. Sarnak, I.L. Piña, C.W. McIntyre, P. Komenda et al. // Conference Participants, Kidney international. – 2019. – Vol. 95 (6). – P. 1304–1317.
131. Heine, G.H. Pharmacologic treatment of heart failure with reduced ejection fraction in chronic kidney disease / G.H. Heine, K.S. Rogacev // Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). – 2019. – Vol. 144 (24). – P. 1714–1720.
132. Hénaut, L. New insights into the key role of interleukin 6 in vascular calcification of chronic kidney disease / Hénaut L. , Massy Z.A. // Nephrology, dialysis, transplantation. – 2018. – Vol. 33 (4). – P. 543–548.
133. Herzog, C.A. Congestive Heart Failure and Chronic Kidney Disease: The CardioRenal/NephroCardiology Connection / Herzog C.A. // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73 (21). – P. 2701–2704.
134. Holland-Bill, L. Hyponatraemia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients / L. Holland-Bill // European Journal of Endocrinology. – 2015. – Vol. 173, N 1. – P. 71-81.
135. Hsu, S. Updates in the management of heart failure for the chronic kidney disease patient / S. Hsu, N. Bansal // Current opinion in nephrology and hypertension. – 2019. – Vol. 28 (3). – P. 262–266.
136. Hypokalemia Promotes Arrhythmia by Distinct Mechanisms in Atrial and Ventricular Myocytes / K. Tazmini, M. Frisk, A. Lewalle, M. Laasmaa, S. Morotti, D.B. Lipsett et al. // Circulation research. – 2020. – Vol. 126 (7). – P. 889–906.

137. Hyponatraemia is an independent predictor of in-hospital mortality / I. Sturdik, M. Adamcova, J. Kollerova et al. // *European Journal of Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 25. – P. 379-382
138. Impact of Continuous Administration of Tolvaptan on Preventing Medium-Term Worsening Renal Function and Long-Term Adverse Events in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease / Y. Nakano, T. Mizuno, T. Niwa, K. Mukai, H. Wakabayashi, A. Watanabe et al. // *International heart journal*. – 2018. – Vol. 59 (1). – P. 105–111.
139. Incidence and impact of cardiorenal anaemia syndrome on all-cause mortality in acute heart failure patients stratified by left ventricular ejection fraction in the Middle East / M. Al-Jarallah, R. Rajan, I. Al-Zakwani, R. Dashti, B. Bulbanat, K. Sulaiman et al. // *ESC heart failure*. – 2019. – Vol. 6 (1). – P. 103–110.
140. Increased afterload following myocardial infarction promotes conduction-dependent arrhythmias that are unmasked by hypokalemia / L.J. Motloch, K. Ishikawa, C. Xie, J. Hu, J. Aguero, K.M. Fish et al. // *JACC. Basic to translational science*. – 2017. – Vol. 2 (3). – P. 258–269.
141. Intra-abdominal hypertension: «an important consideration for diuretic resistance in acute decompensated heart failure» / V.O. Nguyen, T.V. Gadiraju, H. Patel et al. // *Clin Cardiol*. – 2016. – Vol. 39. – P. 37–40.
142. Jalaba, S. Which dosing of furosemide is better in acute decompensated heart failure? / S. Jalaba, J. Palermo, A.I. Budavari // *JAAPA*. – 2017. – Vol. 30 (3). – P. 11–12.
143. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group // *Kidney International supplements*. – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
144. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury / Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group // *Kidney International supplements*. – 2012. – Vol. 2, Is. 1 – P. 1–138.

145. Kidney Response to Heart Failure: Proteomic Analysis of Cardiorenal Syndrome / V. Melenovsky, L. Cervenka, O. Viklicky, J. Franekova, T. Havlenova, M. Behounek et al. // *Kidney & blood pressure research*. – 2018. – Vol. 43 (5). – P. 1437–1450.
146. Kumar, U. *Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology* / U. Kumar, N. Wettersten, P.S. Garimella // *Cardiology clinics*. – 2019. – Vol. 37 (3). – P. 251–265.
147. Kuriyama, A. Continuous versus intermittent administration of furosemide in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis / A. Kuriyama, S. Urushidani // *Heart failure reviews*. – 2019. – Vol. 24 (1). – P. 31–39.
148. Major, R.W. Reclassification of Chronic Kidney Disease Stage, Eligibility for Cystatin-C and Its Associated Costs in a UK Primary Care Cohort / R.W. Major, D. Shepherd, N.J. Brunskill // *Nephron*. – 2018. – Vol. 139 (1). – P. 39–46.
149. Markers and risk factors for chronic kidney disease in sub-Saharan Africans: baseline levels and 12-month trajectories in newly referred patients in Cameroon / H.M. Patrice, K.A. Pascal, K.F. François, D. Hilaire, D.M. Solange, A.E. Gloria et al. // *BMC nephrology*. – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 101.
150. Mehra, M.R. Hypokalemia in heart failure: A low or a high point? / M.R. Mehra // *European journal of preventive cardiology*. – 2020. – P. 2047487320914745.
151. Mezhonov, E.M. Prognostic value of acute cardiorenal syndrome in patients with acute cardiac pathology / E.M. Mezhonov, J.A. Vyalkina, S.V. Shalaev // *Kardiologiya*. – 2019. – Vol. 59 (8S). – P. 44–55.
152. Mohmand, H. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome / H. Mohmand, S. Goldfarb // *J Am Soc Nephrol*. – 2011. – Vol. 22 (4). – P. 615–621.
153. Molecular mechanisms of protein-bound uremic toxin-mediated cardiac, renal and vascular effects: underpinning intracellular targets for cardiorenal

- syndrome therapy / F. Savira, R. Magaye, Y. Hua, D. Liew, D. Kaye, T. Marwick et al. // *Toxicology letters*. – 2019. – Vol. 308. – P. 34–49.
154. Multi-Omics Approach: New Potential Key Mechanisms Implicated in Cardiorenal Syndromes / G.M. Virzi, A. Clementi, G.G. Battaglia, C. Ronco // *Cardiorenal medicine*. – 2019. – Vol. 9 (4). – P. 201–211.
155. Muneer, K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers in heart failure and chronic kidney disease – Demystifying controversies / K. Muneer, A. Nair // *Indian heart journal*. – 2017. – Vol. 69 (3). P. 371–374.
156. Musaeva, R.Kh. Assessment and prediction of the clinical course of CHF in patients with myocardial revascularization / R.Kh. Musaeva // *New Day in Medicine*. - 2021. - № 1 (33). - P. 385-389.
157. N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure / C.G. Jungbauer, E. Uecer, S. Stadler, C. Birner, S. Buchner, L.S. Maier et al. // *Nephrology (Carlton, Vic.)*. – 2016. – Vol. 21 (6). – P. 490–498.
158. Ng, K.T. Continuous infusion vs. intermittent bolus injection of furosemide in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / K.T. Ng, J.L.L. Yap // *Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 73 (2). – P. 238–247.
159. Nomogram Model to Predict Cardiorenal Syndrome Type 1 in Patients with Acute Heart Failure / Z. Fan, Y. Li, H. Ji, X. Jian // *Kidney & blood pressure research*. – 2018. – Vol. 43 (6). – P. 1832–1841.
160. Palazzuoli, A. Heart-Kidney Interactions in Cardiorenal Syndrome Type 1 / A. Palazzuoli, G. Ruocco // *Advances in chronic kidney disease*. – 2018. – Vol. 25 (5). – P. 408–417.
161. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / D.N. Cruz, K.M. Schmidt-Ott, G. Vescovo et al. // *Contrib Nephrol*. – 2013. – Vol. 182. – P. 117–136.

162. Pharmacological interventions for heart failure in people with chronic kidney disease / M. Lunney, M. Ruospo, P. Natale, R.R. Quinn, P.E. Ronksley, I. Konstantinidis et al. // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2020. – N 2(2). – CD012466.
163. Pneumoperitoneum aggravates renal function in cases of decompensated but not compensated experimental congestive heart failure: role of nitric oxide / B. Bishara, N. Abu–Saleh, H. Awad, I. Goltsman, R. Ramadan, I. Khamaysi et al. // *The Journal of urology*. – 2011. – Vol. 186 (1). – P. 310–317.
164. Ponikowski Validation of transurethral intra–abdominal pressure measurement in acute heart failure / R. Zymliriski, J. Biegus, M. Sokolski, E.A. Jankowska, W. Banasiak, P. // *Polish Archives of Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 128 (6). – P. 403–407.
165. Post–discharge Follow–up Characteristics Associated With 30–Day Readmission After Heart Failure Hospitalization / K.K. Lee, J. Yang, A.F. Hernandez et al. // *Medical care*. – 2016. – Vol. 54(4). – P. 365–372.
166. Prognostic Value of Cysteine–Rich Protein 61 Combined with N–Terminal Pro–B–Type Natriuretic Peptide for Mortality in Acute Heart Failure Patients with and without Chronic Kidney Disease / C. Liu, W. Liang, X. He, M. Owusu–Agyeman, Z. Wu, Y. Zhou et al. // *Cardiorenal medicine*. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 11–21.
167. Progression of Renal Impairment and Chronic Kidney Disease in Chronic Heart Failure: An Analysis From GISSI–HF / K. Damman, S. Masson, D. Lucci, M. Gorini, R. Urso, A.P. Maggioni et al. // *Journal of cardiac failure*. – 2017. – Vol. 23 (1). – P. 2–9.
168. Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure / K. Jujo, K. Saito, I. Ishida, Y. Furuki, A. Kim, Y. Suzuki et al. // *ESC heart failure*. – 2016. – Vol. 3 (3). – P. 177–188.
169. Rangaswami, J. Pathophysiological Mechanisms in Cardiorenal Syndrome / J. Rangaswami, R.O. Mathew // *Advances in chronic kidney disease*. – 2018. – Vol. 25 (5). – P. 400–407.

170. Rate and Outcome of Acute Kidney Injury Following Hip Fracture Surgery in Diabetic Older Patients Treated with Renin–Angiotensin–Aldosterone Antagonists / F.T. Rutenberg, A. Bdeir, B. Rozen–Zvi, Y. Rosenthal, S. Velkes, A. Weiss et al. // *Drugs & aging*. – 2019. – Vol. 36 (7). – P. 667–674.
171. Requirement for cystatin C testing in chronic kidney disease: a retrospective population–based study / D.S. Lasserson, B. Shine, C.A. O'Callaghan, T. James // *The British journal of general practice*. – 2017. – Vol. 67 (663). – P. e732–e735.
172. Risk Factors for Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study / J. He, M. Shlipak, A. Anderson, J.A. Roy, H.I. Feldman, R.R. Kallam et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6 (5). – P. e005336.
173. Risk of stroke and bleeding in patients with heart failure and chronic kidney disease: a nationwide cohort study / L. Melgaard, T.F. Overvad, F. Skjøth, J.H. Christensen, T.B. Larsen // *ESC heart failure*. – 2018. – Vol. 5 (2). – P. 319–326.
174. Ronco, C. Cardiorenal Syndrome: An Overview / C. Ronco, A. Bellasi, L. Di Lullo // *Advances in chronic kidney disease*. – 2018. – Vol. 25 (5). – P. 382–390.
175. Rubinstein, J. Treatment of Cardiorenal Syndrome / J. Rubinstein, D. Sanford // *Cardiology clinics*. – 2019. – Vol. 37 (3). – P. 267–273.
176. Safety and Efficacy of Tolvaptan for the Prevention of Contrast–Induced Acute Kidney Injury in Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease / K. Yamashita, W. Igawa, M. Ono, T. Kido, T. Okabe, M.H. Yamamoto et al. // *Kidney diseases (Basel, Switzerland)*. – 2019. – Vol. 5 (2). – P. 100–106.
177. Salleck, D. Cardiorenal syndrome / D. Salleck, S. John // *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. – 2019. – Vol. 114 (5). – P. 439–443.
178. Self–Care Practices of Primary Health Care Patients Diagnosed with Chronic Heart Failure: A Cross–Sectional Survey / R. Santesmases–Masana, L. González–de Paz, E. Hernández–Martínez–Esparza, B. Kostov // *Int J Environ Res Public Health*. – 2019. – Vol. 16 (9). – P. 1625.

179. Severe arrhythmia due to hypokalemia. Influence from diuretic substances / L. Salanova–Villanueva, C. Bernis–Carro, L. Alberto–Blazquez, J.A. Sanchez–Tomero // *Nefrologia*. – 2015. – Vol. 35 (3). – P. 334–336.
180. Skogestad, J. Hypokalemia–Induced Arrhythmias and Heart Failure: New Insights and Implications for Therapy / J. Skogestad, J.M. Aronsen // *Frontiers in physiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1500.
181. Spironolactone to increase natriuresis in congestive heart failure with cardiorenal syndrome / F.H. Verbrugge, P. Martens, K. Ameloot, V. Haemels, J. Penders, M. Dupont et al. // *Acta cardiologica*. – 2019. – Vol. 74 (2). – P. 100–107.
182. Straburzyriska–Migaj, E. Treatment and prognosis in patients with acute severe heart failure: does etiology matter? / E. Straburzyriska–Migaj // *Pol Arch Intern Med*. – 2017. – Vol. 127. – P. 308–309.
183. Subcutaneous Furosemide in Heart Failure: Pharmacokinetic Characteristics of a Newly Buffered Solution / D.A. Sica, P. Muntendam, R.L. Myers, J.M. Ter Maaten, M.E. Sale, R.A. de Boer et al. // *JACC. Basic to translational science*. – 2018. – Vol. 3 (1). – P. 25–34.
184. Synergistic Effect of Inflammatory Cytokines and Body Adiposity on Insulin Resistance and Endothelial Markers in Patients With Stages 3–5 Chronic Kidney Disease / M.I. Silva, M.R.S.T. Klein, É.S. Cardoso, M.S. Costa, C.J.M. Martins, R. Bregman // *Journal of renal nutrition*. – 2020. – Vol. 30 (1). – P. 36–45.
185. Systemic inflammation in acute cardiorenal syndrome: an observational pilot study / C. Linhart, C. Ulrich, D. Greinert, S. Dambeck, A. Wienke, M. Girndt // *ESC heart failure*. – 2018. – Vol. 5 (5). – P. 920–930.
186. Tchounwou, P.B. Potassium Homeostasis, Oxidative Stress, and Human Disease. *Udenci UK* / P.B. Tchounwou // *International journal of clinical and experimental physiology*. – 2017. – Vol. 4 (3). – P. 111–122.
187. The association of beta–blocker use with mortality in elderly patients with congestive heart failure and advanced chronic kidney disease / A.O. Molnar, W. Petrcich, M.A. Weir, A.X. Garg, M. Walsh, M.M. Sood // *Nephrology, dialysis, transplantation*. – 2020. – Vol. 35(5). – P. 782–789.

188. The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction / M. Naylor, M.G. Larson, N. Wang, R. Santhanakrishnan, D.S. Lee, C.W. Tsao et al. // *European journal of heart failure*. – 2017. – Vol. 19 (5). – P. 615–623.
189. The association of renal tubular inflammatory and injury markers with uric acid excretion in chronic kidney disease patients / Y. Zheng, H. Guan, X. Zhou, Y. Xu, C. Fu, J. Xiao et al. // *International urology and nephrology*. – 2020. – Vol. 52 (5). – P. 923–932.
190. The Cardiorenal Syndrome / F.G. Scurt, T. Kuczera, P.R. Mertens, C. Chatzikyrkou // *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. – 2019. – Vol. 144 (13). – P. 910–916.
191. The effect of low-dose furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury: A pilot randomized blinded controlled trial (the SPARK study) / S.M. Bagshaw, R.T.N. Gibney, P. Kruger, I. Hassan, F.A. McAlister, R. Bellomo // *Journal of critical care*. – 2017. – Vol. 42. – P. 138–146.
192. The role of B-type natriuretic peptide in diagnosing acute decompensated heart failure in chronic kidney disease patients / A.N. Kadri, R. Kaw, Y. Al-Khadra, H. Abuamsha, K. Ravakhah, A.V. Hernandez // *Archives of medical science*. – 2018. – Vol. 14 (5). – P. 1003–1009.
193. Tidal peritoneal dialysis versus ultrafiltration in type 1 cardiorenal syndrome: A prospective randomized study / A.K. Al-Hwiesh, I.S. Abdul-Rahman, N. Al-Audah, A. Al-Hwiesh, M. Al-Harbi, A. Taha et al. // *The International journal of artificial organs*. – 2019. – Vol. 42 (12). – P. 684–694.
194. Toward Precision Medicine in the Cardiorenal Syndrome / N. Wettersten, A.S. Maisel, D.N. Cruz // *Advances in chronic kidney disease*. – 2018. – Vol. 25 (5). – P. 418–424.
195. Type I cardiorenal syndrome in patients with acutely decompensated heart failure: the importance of new renal biomarkers., *European review for medical and pharmacological sciences* / A. Atici, S. Emet, R. Cakmak, G. Yuruyen, A.

- Alibeyoglu, M. Akarsu et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2018. – Vol. 22 (11). – P. 3534–3543.
196. Uduman, J. *Epidemiology of Cardiorenal Syndrome* / J. Uduman // *Advances in chronic kidney disease.* – 2018. – Vol. 25 (5). – P. 391–399.
197. Use of the Fractional Excretion of Urea in an Azotemic Nonoliguric State: Type 1 Cardiorenal Syndrome / J.B. Diskin, C.B. Walker, M.D. Oberle, C.J. Diskin // *Therapeutic apheresis and dialysis.* – 2018. – Vol. 22 (4). – P. 319–324.
198. Zannad, F. *Cardiorenal Syndrome Revisited* / F. Zannad, P. Rossignol // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138 (9). – P. 929–944.