

**Ефремовцева
Марина Алексеевна**

**Кардиоренальные отношения в современной терапевтической
госпитальной практике: предикторы, прогноз, лечебно-
профилактические стратегии**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Жанна Давидовна Кобалава

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нефрологии и
гемодиализа ГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
последипломного образования»

Валентин Михайлович Ермоленко

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нефрологии и
гемодиализа Института профессионального
образования ГБОУ ВПО Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Евгений Михайлович Шилов

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапии и
профессиональных болезней
медицинского факультета
им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВПО
«Ульяновский государственный университет»

Александр Михайлович Шутов

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 30 июня 2016 г. в 13 ч. 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, 61, ГКБ № 64.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Автореферат разослан « » 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Г.К. Киякбаев

Актуальность проблемы. Увеличение количества больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом 2-го типа (СД) и ожирением, которое отмечается с 50-х годов прошлого века во всем мире, в последние десятилетия привело к росту распространенности вторичного повреждения почек в рамках этих заболеваний [Roger V.L., et al, 2012; Kerr M., et al, 2012; Шальнова С.А., и др., 2011; Culleton V.F., et al, 1999].

Существование и генез кардиоренальных взаимосвязей обсуждается с середины 19-го века [Bright R., 1836; Тареев Е. М., 1948, 1958]. Вскоре после внедрения гемодиализа в клиническую практику стал очевиден высокий риск ССЗ у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), смертность в этой популяции была в 10-30 раз выше, чем в общей и, в 50% случаев, была обусловлена патологией сердца [Lindner A., et al, 1974; Luke R.G., 1998].

Исследования последующих лет показали, что существует независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1.73 м² и увеличением количества сердечно-сосудистых событий, при этом ССЗ у больных с дисфункцией почек встречались на 64% чаще, чем у лиц с сохранной функцией, а сердечно-сосудистая смерть - на 22-35% [Jungers P., et al, 1997; Henry R.M., et al, 2001; Go A.S., et al, 2004; Anavekar N.S., et al, 2004; Heywood J.T., 2007; Herzog C., 2008].

Анализ данных исследования Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, которое проводилось в когортах общей популяции, пациентов высокого риска и больных с хронической болезнью почек (ХБП) (всего более 1 млн. участников), подтвердил независимую друг от друга и от основных сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) обратную для СКФ и прямую для альбуминурии (АУ) ассоциацию с общей и сердечно-сосудистой смертностью, а также с риском развития почечных исходов [Matsushita K., et al, 2010; van der Velde M., et al, 2011; Gansevoort R.T., et al, 2011].

Изучение кардиоренальных отношений позволило разработать концепции ХБП и острого повреждения почек (ОПП). Распространенность ХБП в общей популяции сравнима с распространенностью ССЗ и СД и составляет 11 - 21%, а с возрастом увеличивается до 50% [Coresh J., et al, 2003; Xu R., et al, 2009; McClellan W.M., et al, 2010]. Частота острой дисфункции почек сопоставима с частотой инфаркта миокарда (ИМ) и составляет 0,25% в общей популяции, 18% среди стационарных больных и достигает 30-70% среди пациентов отделений интенсивной терапии [Latchamsetty R., et al, 2007; Singbartl K., et al, 2012; Ronco C., 2013]. Смертность больных с ОПП составляет 28-82% и у 40% функция почек не восстанавливается к моменту выписки из стационара [Piccinni P., et al, 2011; McCullough P.A., et al, 2013].

Распространенность острой и хронической дисфункции почек в российской популяции не исследовалась, однако результаты обследования пациентов высокого риска сходны с мировыми данными [Моисеев В.С. и др., 2002; Мухин Н.А. и др., 2004; Шилов Е.М. и др., 2007; Смирнов А.В. и др., 2008; Кобалава Ж.Д. и др., 2010; Шутов А.М., 2010; Швецов М.Ю., 2014].

Ранняя диагностика дисфункции почек у пациентов с высоким риском развития сочетанной патологии сердца и почек является эффективным методом снижения у них риска развития ССО и ТХПН. Диагностические критерии ХБП (СКФ <60 мл/мин/1.73 м² и/или признаки повреждения почек) позволяют легко выявить эту патологию, однако диагноз ОПП устанавливается, чаще всего, на

основании повышения уровня сывороточного креатинина (СКр) ≥ 26.5 мкмоль/л за 48 часов, что обычно свидетельствует о уже случившемся повреждении почек [KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury] .

В качестве ранних маркеров почечного повреждения при острой дисфункции почек лучше других себя зарекомендовали определение цистатин С в сыворотке крови и липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), интерлейкин-18 (ИЛ-18), молекула почечного повреждения-1 (KIM-1), глутатион-S-трансфераза- π и γ - глутатион-S-трансфераза в моче, однако остаются сомнения в их предсказательной ценности в отношении развития и прогноза ОПП [Murtagh P. T., et al, 2013].

Разработка алгоритмов ранней диагностики и стратификации по риску развития ОПП больных с сочетанной патологией сердца и почек представляется актуальной задачей, решение которой позволит предотвратить развитие острого ухудшения функции почек или диагностировать его на доклинической стадии, снизив тем самым риск развития тяжелых осложнений в популяции больных высокого риска.

Цель исследования

Определить распространенность, варианты и детерминанты развития, прогностическую значимость кардиоренальных взаимодействий у больных сердечно-сосудистой патологией, разработать алгоритм стратификации больных по риску развития ОПП.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости кардиоренальных взаимодействий и их вариантов у больных с сердечно-сосудистой патологией.
2. Оценить выраженность кальциноза структур сердца и ригидности сосудистой стенки у больных с ХБП в зависимости от функционального состояния почек и сердечно-сосудистых факторов риска.
3. Выделить клинические варианты течения ОПП у больных с острыми ССЗ и их распространенность в зависимости от нозологии.
4. Оценить влияние медикаментозной терапии на функциональное состояние почек и риск развития ОПП, разработать рекомендации по лечению пациентов с ССЗ на догоспитальном этапе и в стационаре.
5. Выявить предикторы развития различных вариантов течения ОПП у больных с острой сердечно-сосудистой патологией.
6. Оценить прогностическое значение развития острого кардиоренального синдрома и его фенотипов у больных с острыми ССЗ.
7. Изучить место биомаркеров повреждения сердца и почек в оценке риска развития, ранней диагностике и прогнозировании краткосрочных исходов острого кардиоренального синдрома.
8. Разработать шкалу оценки риска развития ОПП у больных с острой сердечно-сосудистой патологией.
9. Разработать алгоритм ранней диагностики и стратификации по риску развития ОПП больных с сердечно-сосудистой патологией.

Научная новизна.

Установлено, что частота выявления острого и хронического повреждения почек при острой сердечно-сосудистой патологии (n=566) составила 64,7%. У больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью (ОДХСН) признаки повреждения почек встречались в 67,6%, а при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (ОКСбпST) – в 61,8% случаев.

Было показано, что у больных с острой сердечно-сосудистой патологией ОПП развивается в 40,3% случаев (в 43,5% при ОДХСН и в 37,2% при ОКСбпST), и, в большинстве случаев, соответствует I стадии ОПП (63,2% в общей группе, 54,5% при ОДХСН, 72,9% при ОКСбпST).

Впервые было выделено 8 фенотипов больных с ОПП в зависимости от времени развития, длительности существования и наличия в анамнезе ХБП, были определены прогностически наиболее неблагоприятные варианты ОПП: при ОДХСН это были больные без почечного анамнеза с госпитальным персистирующим ОПП, а при ОКСбпST – с транзиторным ОПП на фоне ХБП, развившимся на догоспитальном этапе. Госпитальная летальность в этих группах была выше, чем при других фенотипах ОПП и достигала 41 и 29% соответственно.

Впервые показано диспропорциональное изменение ригидности аорты и проводящих артерий с утратой физиологического градиента жесткости у больных АГ и ХБП 3-4 стадии. Независимая обратная взаимосвязь между отношением скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном и каротидно-радиальном участках (СРПВ кф/СРПВкл) и СКФ и отсутствие взаимосвязей с традиционными факторами риска свидетельствует в пользу доминирующего вклада специфических почечных механизмов в развитие и прогрессирование поражения сосудистого русла при ХБП.

Показано, что развитие ОПП при острых ССЗ ассоциируется с увеличением госпитальной летальности, а при ОКСбпST - с более частыми рецидивами ИМ. Выделены предикторы развития ОКРС при острой сердечно-сосудистой патологии: признаки нарушения функции почек и низкий уровень систолического АД при поступлении, анамнез ИБС, анемия, СД, назначение верошпирона и пелевых диуретиков впервые в стационаре. Некоторые предикторы ассоциируются с определенной нозологией: для больных с ОДХСН таковыми являются курение, отсутствие в терапии бета-блокаторов на амбулаторном этапе, гипергидратация, а для пациентов с ОКСбпST – пожилой возраст, гипергликемия при поступлении и развитие инфаркта миокарда.

Предложена шкала оценка риска развития ОПП, которая позволяет выявить пациентов высокого риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений при острой сердечно-сосудистой патологии (ОДХСН и ОКСбпST). Чувствительность теста составляет 89%, специфичность – 66%.

Впервые было показано, что повышение уровней NGAL в моче при поступлении >60,1 нг/мл и/или молекулы почечного повреждения-1 >0.519 нг/мл в моче ассоциированы с персистирующим характером ОПП и увеличением госпитальной смертности, а более тяжелые степени гидратации (по данным БИВА) у больных с ОДХСН ассоциированы с прогрессивным нарастанием уровня NGAL в моче, что позволяет использовать эти показатели для стратификации больных по риску развития ОКРС.

Впервые было показано, что у больных с кардиоренальным анемическим синдромом (КРАС) ОПП чаще встречается у больных с ОКСбпST (p<0,001) и, в

большинстве случаев, разрешается к моменту выписки. У этих же пациентов чаще встречаются явления ОСН при поступлении ($p < 0,001$) и госпитальная смерть ($p < 0,01$), а при ОДХСН и КРАС - повторные госпитализации в связи с явлениями декомпенсации в течение 6 месяцев после выписки ($p < 0,01$).

Впервые было показано, что отсутствие бета-блокаторов и петлевых диуретиков в терапии больных ОДХСН на амбулаторном этапе ассоциируется с развитием ОПП. Впервые назначенная комбинация трех препаратов (ИАПФ, бета-блокатора и петлевого диуретика) при поступлении в стационар увеличивает риск развития госпитального персистирующего ОПП у больных с ОКСбпST ($p < 0,001$), а при ОДХСН применение этой комбинации не влияет на частоту развития ОПП и характер его течения, но снижает риск госпитальной летальности ($p < 0,05$).

Практическая значимость.

Установлены частота, варианты течения и предикторы развития ОПП, которые позволяют выделить группы пациентов с высоким риском осложнений уже в первые часы госпитализации.

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) и развитие ОПП у больных с ХБП независимо и негативно влияют на функциональное состояние почек, что приводит к увеличению количества больных с рСКФ_{СКД-ЕРГ} менее 60 мл/мин/1,73 м² и гипердиагностике ХБП.

Расчет отношения СРПВ на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном участках артериального русла позволяет судить о состоянии стенок центральных и периферических артерий. Значения отношения СРПВ кф/СРПВкл > 1 свидетельствуют об относительно более высокой ригидности аорты и утрате физиологического градиента жесткости.

Шкала оценка риска развития ОПП позволяет выявить пациентов высокого риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений при острой сердечно-сосудистой патологии (ОДХСН и ОКСбпST). Чувствительность теста составляет 89%, специфичность – 66%.

Одновременное определение 2-х биомаркеров почечного повреждения (NGAL и KIM-1) и проведение биоимпедансного векторного анализа (у больных с гипергидратацией) при поступлении в стационар у этих пациентов увеличивает вероятность раннего выявления ОПП до 95%.

Неадекватная терапия ССЗ на амбулаторном этапе повышает риск развитием как внебольничного, так и госпитального ОПП. Своевременное включение бета-блокаторов, ИАПФ и диуретиков в терапию больных с ОДХСН позволяет снизить риск госпитальной летальности.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных с острой сердечно-сосудистой патологией кардиоренальные связи встречаются с частотой до 65%. В 46% случаев были выявлены хронические кардиоренальные взаимосвязи, при этом у 61% больных ХБП была выявлена впервые, еще у 11% имелись признаки повреждения почек неизвестной давности, что не позволяло диагностировать ХБП. ОПП встречается в 40% случаев, а у 28% пациентов за период госпитализации отмечалась динамика уровней сывороточного креатинина в пределах 10-50%, которая, однако, не отвечала диагностическим критериям ОПП.

- Частота встречаемости ХБП (45% и 47%, $p > 0,05$) и развития ОПП (44% и 37%, $p > 0,05$) была сравнима у больных с ОДХСН и ОКСбпСТ, в том числе и распространенность ХБП среди пациентов со стабильной ХСН и ОДХСН (51% и 45%, $p > 0,05$).
2. При ХБП 3-4 стадии у больных с АГ выраженность эхографических признаков кальциноза структур сердца ассоциируется с тяжестью нарушения функции почек. Диспропорциональные изменения СРПВ на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном участках артериального русла у больных АГ и ХБП 3-4 стадии указывает на утрату физиологического градиента жесткости артерий. Соотношение СРПВ кф/СРПВкл обратнопропорционально связано со СКФ, при этом отсутствуют связи с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, характером антигипертензивной терапии и СРПВ в аорте, что подтверждает ведущую роль специфических почечных факторов риска в повреждении сосудистого русла при ХБП..
 3. Частота выявления КРАС была выше у пациентов с ХСН, чем при ОКСбпСТ (20,7% против 13,5% при стабильной ХСН и 25,5% против 13,5% при ОДХСН, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Частота выявления анемии у больных с ОДХСН при поступлении была достоверно выше, чем в других группах, однако после стабилизации состояния больных она не отличалась от таковой при стабильной ХСН и ОКСбпСТ. У больных с КРАС ОПП чаще развивалось в группе ОКСбпСТ ($p < 0,001$), было, преимущественно, внебольничным и транзиторным ($p < 0,001$). У этих же пациентов чаще встречались явления ОСН ($p < 0,001$) и госпитальная смерть ($p < 0,01$). При ОДХСН повторные госпитализации больных с явлениями декомпенсации в течение 6 месяцев после выписки также чаще случались при КРАС ($p < 0,01$).
 4. Частота выявления кардиоренального метаболического синдрома (КРМС) была выше у пациентов с ОДХСН, чем при ОКСбпСТ ($p < 0,05$). При сочетании КРМС и ОДХСН и в общей группе у больных чаще встречался ИМ в анамнезе ($p < 0,05$), СД ($p < 0,001$), анемия ($p < 0,01$) и КРАС ($p < 0,001$). Во всех группах ОПП развивалось при КРМС более, чем у половины больных. Случаи повторных госпитализаций больных из группы ОДХСН в течение 6 месяцев после выписки с явлениями декомпенсации чаще регистрировались при КРМС ($p < 0,05$), а различия частоты смертельных исходов были только в общей группе ($p < 0,05$).
 5. При острой сердечно-сосудистой патологии ОПП чаще развивается в условиях стационара (55%), несколько реже (45%) больные поступают с признаками ОПП. Предикторами развития ОКРС в данной популяции больных являются признаки нарушения функции почек, низкий уровень систолического АД при поступлении, анамнез ИБС, анемия, СД 2 типа, назначение верошпирона и пелевых диуретиков впервые в стационаре. Некоторые предикторы ассоциируются с определенной нозологией: для больных с ОДХСН таковыми являются курение, отсутствие в терапии

- бета-блокаторов на амбулаторном этапе, статус гидратации, а для пациентов с ОКСбпСТ – пожилой возраст, гипергликемия и развитие ИМ.
6. Развитие ОКРС ассоциируется с высокой госпитальной смертностью у больных с ОДХСН (12 и 5%, $p < 0,01$) и ОКСбпСТ (18 и 3%, $p < 0,001$), более частыми рецидивами ИМ у больных с ОКСбпСТ (14 и 2%, $p < 0,01$). Пациенты с субклиническим ОПП (изменение сывороточного креатинина на 10-50% за период госпитализации) не отличаются от пациентов с ОПП по основным факторам риска, госпитальная смертность у этих больных ниже, чем у больных с ОПП с признаками структурного повреждения почек (30% и 12%, $p < 0,05$), но выше, чем в группе со стабильной функцией почек, где смертельных исходов не было.
 7. У больных с острой сердечно-сосудистой патологией чаще всего (17%) встречалось ОПП de novo, развившееся в стационаре и не разрешившееся к моменту выписки, в 7,9% случаев выявлялось внебольничное ОПП без предшествующей патологии почек, не разрешившееся к моменту выписки из стационара. Внутрибольничная смертность достигала в группах госпитального персистирующего ОПП de novo, внебольничного персистирующего и транзиторного ОПП на фоне ХБП высоких значений (30,8%, 25% и 19,4%, $p < 0,05$ соответственно).
 8. В группе больных с ОДХСН наиболее прогностически неблагоприятными были фенотипы госпитального персистирующего впервые развившегося ОПП и внебольничного ОПП у больных с ХБП, не разрешившегося к моменту выписки (госпитальная летальность составила 41% и 29%, $p < 0,01$), а при ОКСбпСТ - внебольничного транзиторного ОПП на фоне ХБП (умерло 29% больных).
 9. Шкала оценка риска развития ОПП у больных с острой сердечно-сосудистой патологией при поступлении в стационар позволяет выявить пациентов высокого риска. Чувствительность теста составляет 89%, специфичность – 66%. Одновременное определение уровней NGAL и KIM-1 в моче с использованием пороговых значений ($NGAL \geq 60,1$ нг/мл, $KIM-1 \geq 0,519$ нг/мл) позволяет выявить ОПП в 95% случаев.

Внедрение в практику. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней, кафедре кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН, в работе кардиореанимационного, кардиологических и терапевтических отделений ГКБ №64 г. Москвы.

Апробация работы состоялась 8 июня 2015 г. на заседании сотрудников кафедр пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии медицинского факультета РУДН, кафедры кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН и врачей ГКБ № 64 г. Москвы.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 51 печатная работа, в том числе 32 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав описания результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов и практических

рекомендаций. Работа изложена на 186 страницах машинописного текста, содержит 68 таблиц, иллюстрирована 22 рисунками. Список литературы включает 238 источников, из них 57 отечественных и 181 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

В исследование были включены 987 человек, которые составили 3 группы: с ОДХСН (n=278) и ОКСбпСТ (n=288), госпитализированных соответственно в кардиологическое, терапевтические и кардиореанимационное отделения ГБУЗ ГKB №64, в 3-ю группу вошли пациенты со стабильной ХСН (n=421).

В исследование не включались больные тяжелыми нарушениями функции печени, нефротическим синдромом, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, ТХПН, находящиеся на заместительной почечной терапии (таблица 1).

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование (n=987)

Показатель	Острая сердечно-сосудистая патология		Стабильная ХСН (n=421)
	ОДХСН (n=278)	ОКСбпСТ (n=288)	
Пол (м/ж), n (%)	154(55,4)/ 124(44,6)	105(36,5)/ 183(63,5)***	279(66,3)/ 142(33,7)##
Возраст, годы	69,7±10,2	72±12,1**	60,0±9,7###
Курение, n (%)	133(47,8)	23(8)***	120(28,5)***
Злоупотребление алкоголем, n (%)	85(30,6)	16(5,6)***	114(27,1)
Длительность ХСН, годы	4,5±2,3	3,3±2,7**	3,5±2,5##
III-IVФК ХСН по NYHA, n (%)	237 (85,3)	102 (35,4)***	314 (74,6)###
Анамнез ОДХСН с госпитализациями, n(%)	195(70)	102(35,4)***	218(51,8)###
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	131(47,1)	122(42,4)	173(41,1)
Стенокардия напряжения, n (%)	121(43,5)	92(31,9)**	143(34)##
Инсульт в анамнезе, n (%)	36(12,9)	41(14,2)	51(12,1)
ЗПА, n (%)	15(5,4)	23(8)	27(6,4)
Артериальная гипертония, n (%)	251(90,3)	266(92,4)	375(89,1)
ХБП, n (%)	125(45)	134(46,5)	213(50,6)
Первичное заболевание почек, n (%)	61 (21,9)	48 (16,7)	74 (17,6)
Фибрилляция предсердий, n (%)	128(46)	69(24)***	140(33,3)###
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	92(33,1)	67(23,3)**	112 (26,6)
Ожирение, n (%)	155(55,8)	89(30,9)***	181(43)###
ИМТ, кг/м ²	30,1±6,4	29,4±6,1***	28,1±6,1###
ХОБЛ, n (%)	97(34,9)	76(26,4)*	152(36,1)
Анемия, n (%)	113(40,6)	73(25,3)***	122(28,5)##
САД, мм рт. ст.	142±29,8	143±31,1	129,4±14,6###
ДАД, мм рт. ст.	84,2±6,8	81,2±15,1	78,2 ± 8,6##
ЧСС, уд/мин	89±20	85±25***	76±18###

Примечания: ОДХСН – острая декомпенсация ХСН, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ЗПА – заболевание периферических артерий, ХБП – хроническая болезнь почек, ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 - достоверность различий между группами ОДХСН и ОКСбпСТ;
#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 - достоверность различий между группами ОДХСН и стабильной ХСН.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, которое включало в себя сбор анамнеза, антропометрическое и физическое исследование, измерение АД, подсчет ЧСС.

Диагностика ХСН проводилась согласно национальным рекомендациям, а оценка тяжести по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), ОДХСН диагностировалась на основании общепринятых критериев: быстрое внезапное нарастание симптомов СН у пациентов с ранее диагностированной ХСН при наличии объективных признаков поражения сердца (систолическая и/или диастолическая дисфункция по данным ЭХО-КГ).

Диагноз ОКСбпСТ устанавливался на основании клинической картины и изменений на ЭКГ, свидетельствовавших об острой ишемии миокарда без подъема ST. При повышении уровня кардиоспецифических ферментов (МВ-КФК, тропонин I), диагностировался ИМ, а в зависимости от образования зубца Q - Q-ИМ или неQ-ИМ. Если уровни кардиоспецифических ферментов оставались в пределах нормальных значений, устанавливался диагноз ИС.

Согласно российским и международным рекомендациям диагноз ХБП устанавливался, если признаки повреждения почек и/или снижение СКФ у пациента сохранялись не менее 3 месяцев, использовалась классификация ХБП по уровню СКФ, а ОПП диагностировалось на основании повышения уровня СКр хотя бы на $>0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов, либо в 1,5 раз в течение предшествующих 7 дней, стадия ОПП устанавливалась с учетом тяжести нарушения функции почек.

За исходный уровень СКр принимали наименьшее его значение при поступлении в стационар. В случае снижения креатинина за время госпитализации относительно дня поступления диагностировали внебольничное ОПП, а ОПП, развившееся в стационаре, расценивали как внутрибольничное (госпитальное). ОПП считали транзиторным при снижении уровня креатинина до исходных значений ($\pm 10\%$) к моменту выписки из стационара, в противном случае его определяли как персистирующее. ОПП у больных без ХБП расценивали как ОПП de novo, а при сочетании острой и хронической патологии почек - как ОПП на фоне ХБП. Развитие ОПП у больных с ОДХСН или ОКСбпСТ рассматривали как ОКРС. Изменение уровня креатинина за период госпитализации более, чем на 10%, но не отвечающее критериям ОПП, рассматривалось как субклиническое ОПП.

Анемия диагностировалась согласно критериям ВОЗ при уровне гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин, железodefицитная анемия (ЖДА) - на основании исследования показателей метаболизма железа, а анемия хронического заболевания (АХЗ) - у пациентов с анемией при отсутствии дефицита железа, В12 и фолиевой кислоты. Состояние, когда у больного с сердечно-сосудистой патологией выявляли анемию и ХБП, расценивали как кардиоренальный анемический синдром (КРАС).

Метаболический синдром выявлялся с учетом современных рекомендаций, наличие его у больного с кардиоренальной патологией расценивали как присутствие кардиоренального метаболического синдрома (КРМС).

Всем пациентам проводилось исследование общего и биохимического анализов крови с определением уровня электролитов, глюкозы, мочевины, креатинина, СКФ по формуле СКД-ЕРІ (Levey A.S., 2009), рентгенография органов грудной клетки. ЭКГ исследование проводилось по стандартной методике с регистрацией 12 стандартных отведений при поступлении и в динамике. ЭХО-КГ

выполнялось на ультразвуковом аппарате VIVID-7 фирмы «GeneralElectric» (США) всем пациентам при поступлении с оценкой систолической и диастолической функций миокарда по стандартной методике. Для оценки выраженности кальциноза клапанов сердца и миокарда использовали полуколичественную балльную шкалу кальциноза.

Для оценки артериальной ригидности и центрального давления проводилась апplanationная тонометрия с помощью системы SphygmoCor (AtCor, Австралия). Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) измерялась на каротидно-фemorальном участке (СРПВкф) и на участке от сонной до лучевой артерии (СРПВкл), для оценки градиента жесткости артерий рассчитывалось отношение средних значений СРПВкф/СРПВкл. Значения отношения >1 принимали как свидетельство высокой ригидности аорты и утраты физиологического градиента жесткости.

У больных с ОДХСН при поступлении оценивали статус гидратации на основании БИВА, определялись два компонента электрического импеданса Z биологических тканей: активное R (субстрат - внеклеточная и внутриклеточная жидкости) и реактивное сопротивление X_C (субстрат – клеточные мембраны). БИВА выполнялся с использованием российского серийного биоимпедансного анализатора АВС-01 «Медасс». Биоэлектрические параметры оценивали по стандартной одночастотной методике на частоте 50кГц. Величина компонентов импеданса приводилась по росту. Смещение точки Z ниже 50-го центиля соответствовала легкой степени гипергидратации, ниже 75-го – умеренной, ниже 95-го - тяжелой.

При поступлении у 109 случайно выбранных пациентов с помощью иммуноферментного анализа ELISA определяли уровень биомаркеров ОСН/ОДХСН (NT-proBNP в сыворотке крови) и повреждения почек (цистатин С в сыворотке крови; NGAL, KIM-1 и ИЛ-18 в моче).

Статистический анализ результатов исследования. Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 10 и SPSS 22 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и стандартных отклонений, а также медианы, определение 25 % и 75 % процентилей. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности, при необходимости использовался двухсторонний точный критерий Фишера. Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Мана-Уитни, различия в одной группе в разных точках - по критерию Вилкоксона, для анализа взаимосвязей между показателями рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовались процедуры многофакторного пошагового регрессионного анализа. Шкала прогнозирования развития ОПП у больных с острыми ССЗ разработана с помощью бинарной логистической регрессии и ROC-анализа. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Распространенность и варианты кардиоренальных взаимодействий в популяции больных с острой сердечно-сосудистой патологией. У большинства стационарных пациентов (64,7%) с острой сердечно-сосудистой патологией были выявлены различные варианты кардиоренальных взаимодействий: ХБП присутствовала у 45,8%, при этом более, чем в половине случаев (61%) она была впервые диагностирована при данной госпитализации, у 11% больных имелись признаки повреждения почек неизвестной давности, что не позволяло диагностировать ХБП, ОПП развилось у 40,3% больных. У 27,6% пациентов за период госпитализации отмечалась динамика уровней сывороточного креатинина в пределах 10-50%, которая, однако, не отвечала диагностическим критериям ОПП (рис. 1).

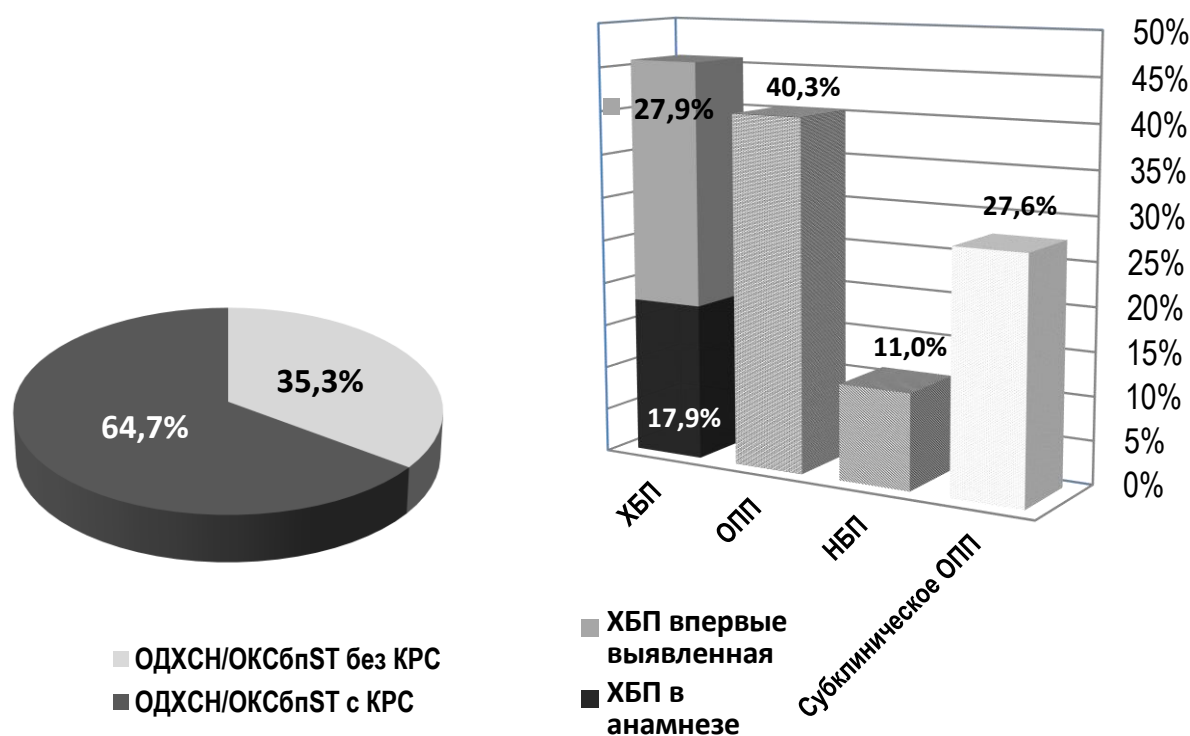


Рисунок 1. Распространенность и варианты кардиоренальных взаимодействий у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией (ОДХСН и ОКСбпST) (n=566)

Примечание: КРС- кардиоренальный синдром, ХБП- хроническая болезнь почек, НБП- болезнь почек неизвестной давности, ОПП- острое повреждение почек.

ХБП в популяции больных с острой сердечно-сосудистой патологией

Хроническая дисфункция почек встречалась с одинаковой частотой у больных с ОКСбпST, ОДХСН и стабильной ХСН (45%, 46,5% и 50,6%), при этом более чем у половины больных ХБП была выявлена впервые.

Пациенты с ХБП были старше больных без признаков хронической дисфункции почек ($73,1 \pm 10,8$ и $68,9 \pm 11,2$ лет, $p < 0,001$), различия были менее выражены в группе ОДХСН. Во всех группах анамнез госпитализаций в связи с ОДХСН за последний год чаще имели больные с ХБП (80% против 62% при

ОДХСН, $p < 0,01$ и 46% против 27% при ОКСбпСТ, $p < 0,001$), ИМ в анамнезе чаще встречался при сочетании ХБП с ОКСбпСТ (50% и 36%, $p < 0,05$), а стенокардия напряжения, СД, анемия и ожирение – с ОДХСН (80% против 44%, 46% против 23%, 57% против 28%, $p < 0,001$ и 62% против 50%, $p < 0,05$ соответственно).

У пациентов с ХБП во всех группах отмечались более выраженные признаки нарушения функции почек при поступлении в стационар и более низкий уровень гемоглобина, наиболее выраженными различия были у больных с ОДХСН ($11,9 \pm 1,9$ против $13,2 \pm 2,3$ г/л, $p < 0,001$).

При ОДХСН без ОПП в сравнении с группой ОКРС преобладали пациенты с 3а стадией ХБП ($p < 0,001$), а при ОПП увеличивалось количество больных с более выраженными нарушениями функции почек: большинство больных (32,8%) можно было отнести к стадии 3б, 22,4% - к 4-ой стадии ХБП. В группе стабильной ХСН в сравнении с группой ОДХСН с и без ОПП большинство больных имели 2-ю ($p < 0,001$) и 3а стадии ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) и значительно меньшее количество соответствовали 3б и 4-ой стадиям ($p < 0,001$). В группе ОКСбпСТ значимых различий распределения по стадиям ХБП между больными с и без ОПП выявлено не было (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение больных по стадиям ХБП при различных вариантах сердечно-сосудистой патологии

Хроническая болезнь почек							
Стадия ХБП	ОДХСН (n=125)		Стабильная ХСН (n=213)	ОКСбпСТ (n=134)		ОДХСН+ОКСбпСТ (n=259)	
	ОПП- (n=67)	ОПП+ (n=58)		ОПП- (n=71)	ОПП+ (n=63)	ОПП- (n=138)	ОПП+ (n=121)
1	-	-	9(4,2)	-	1(1,6)	-	1(0,8)
2	8(11,9)	6(10,4)	106(49,8) ^{***###}	9(12,7)	5(7,9)	17(12,3)	11(9,1)
3а	36(53,7)	11(19) ³	69(32,4) ^{**#}	30(42,3)	17(27)	66(47,8)	28(23,1) ³
3б	18(26,9)	19(32,8)	18(8,5) ^{***###}	26(36,6)	27(42,9)	44(31,9)	46(38)
4	-	13(22,4)	11(5,2) ^{###}	5(7)	8(12,7)	5(3,6)	21(17,4) ³
5	5(7,5)	9(15,5)	-	1(1,4)	5(7,9)	6(4,4)	14(11,6)

Примечание: ХБП- хроническая болезнь почек, ОДХСН - острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ОКСбпСТ - острый коронарный синдром без подъема ST, ОПП- - нет острого повреждения почек, ОПП+ - есть острое повреждение почек.

¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$ - различия между группами ОПП+ и ОПП- у больных с ХБП

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ - различия между группами ОДХСН с ОПП- и стабильной ХСН для больных с ХБП

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ - различия между группами ОДХСН с ОПП+ и стабильной ХСН для больных с ХБП

Выраженность кальциноза структур сердца и ригидности артерий при ХБП.

У больных с ХБП III-IV стадии и АГ, получавших антигипертензивную терапию, была изучена СРПВ на каротидно-бедренном участке и между сонной и лучевой артериями (рис. 2), а также степень кальцификации клапанов сердца (рис. 3).

Взаимосвязей между возрастом, традиционными факторами риска (АД, показателями липидного и углеводного обменов), характером антигипертензивной терапии и СРПВ в аорте не установлено, была выявлена обратная связь аортальной СРПВ и СКФ ($\beta = -0,36$, $p < 0,05$). По мере утяжеления ХБП отмечалось разнонаправленное изменение ригидности аорты и периферических артерий и рост

отношения ригидности аорты к ригидности периферических артерий, что указывает на утрату физиологического градиента жесткости. Была установлена независимая обратная взаимосвязь между СРПВ кф/СРПВкл, СКФ ($\beta=-0,32$, $p<0,05$), возрастом ($\beta=0,44$, $p<0,05$) и суммарным баллом клапанного кальциноза ($\beta=0,38$, $p<0,05$).

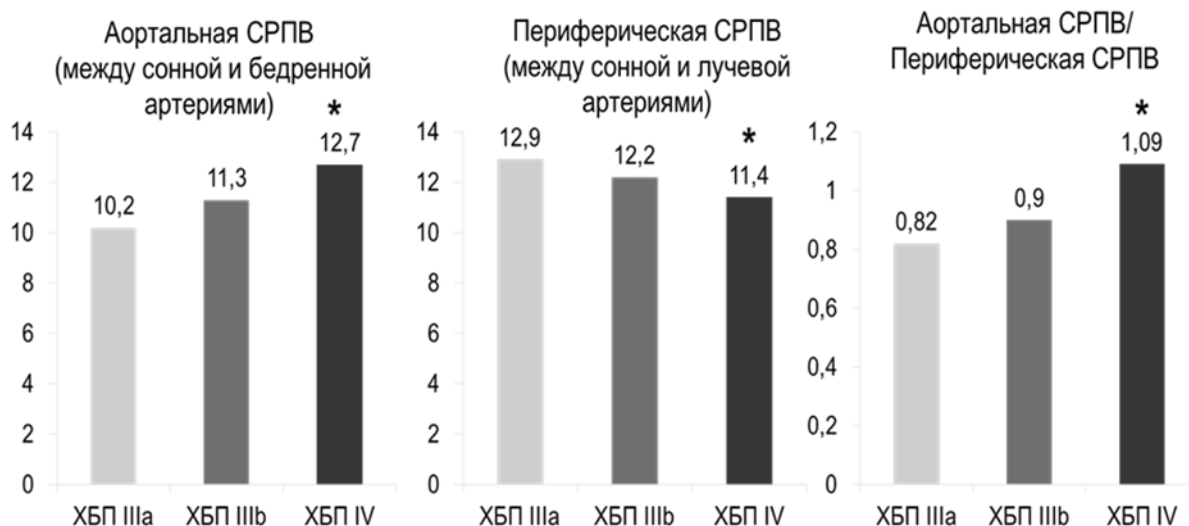


Рисунок 2. Характеристика параметров ригидности аорты и периферических артерий больных АГ с ХБП III-IV стадии

Примечания: СРПВ - скорость распространения пульсовой волны, ХБП - хроническая болезнь почек

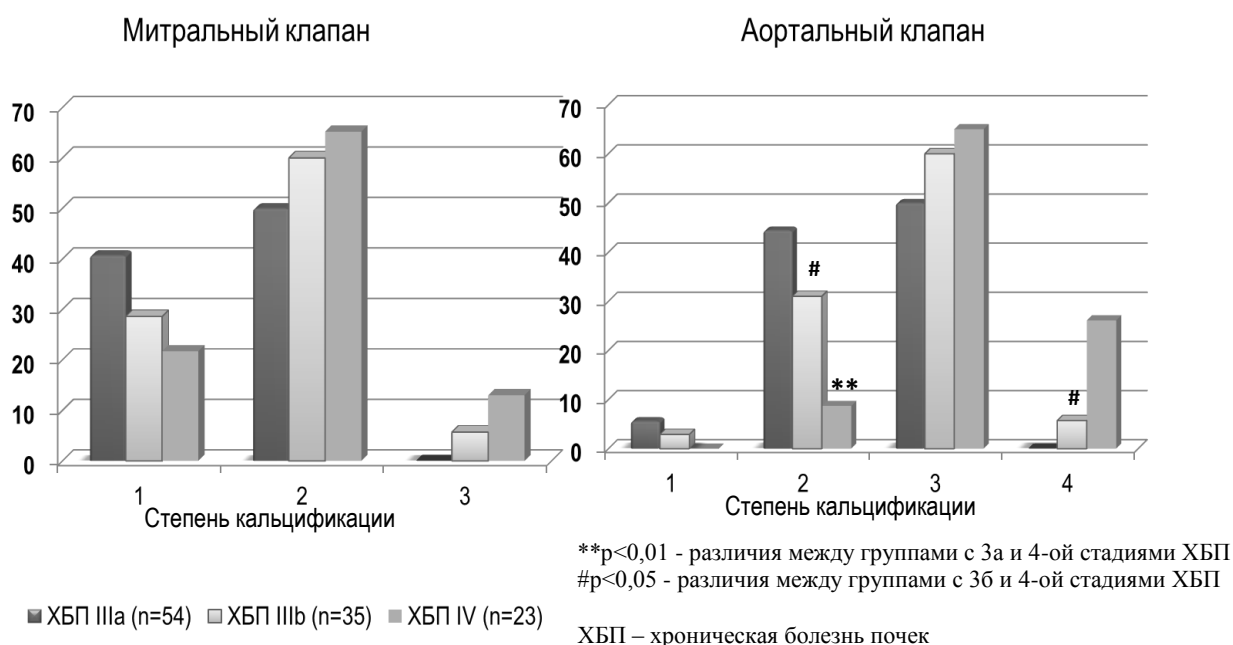


Рисунок 3. Распределение пациентов с ХБП III-IV в зависимости от степени кальцификации клапанов сердца.

Осложнения и исходы госпитализации больных с острой сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия сопутствующей ХБП. При наличии ХБП ОПП чаще развивалось в группе ОКСбпСТ ($p<0,01$) и в общей группе ($p<0,05$) и

носило внебольничный ($p < 0,001$) и транзиторный характер ($p < 0,001$ при ОКСбпСТ и $p < 0,05$ в общей группе). Развитие явлений ОСН при ОКСбпСТ, как и случаи повторных госпитализаций больных из группы ОДХСН в течение 6 месяцев после выписки с явлениями декомпенсации чаще регистрировались при хронической дисфункции почек ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Частота рецидивов ИМ в группе ОКСбпСТ и госпитальная смертность во всех группах не зависели от наличия ХБП (таблица 3).

Таблица 3 – Частота развития основных осложнений у больных с острой сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП

Показатель	ОДХСН		ОКСбпСТ		ОДХСН+ОКСбпСТ	
	ХБП+ (n=125)	ХБП – (n=153)	ХБП + (n=134)	ХБП– (n=154)	ХБП+ (n=259)	ХБП – (n=307)
ОПП, n (%)	58(46,4)	63(41,2)	63(47)	44(28,6) ²	121(46,7)	107(34,9) ¹
ОППв, n (%)	31(24,8)	26(17)	33(24,6)	12(7,8) ³	64(24,7)	38(12,4) ³
ОППг, n (%)	27(21,6)	37 (24,2)	30(22,4)	32(20,8)	57(22)	69(22,5)
ОППт, n (%)	31(24,8)	34 (22,2)	35(26,1)	18(11,7) ³	66(25,5)	52(17) ¹
ОППп, n (%)	27(21,6)	29(19)	28(20,9)	26 (16,9)	55(21,2)	55 (17,9)
Регоспитализация с ОДХСН, n (%)	65 (52)	47 (30,7) ³	-	-	-	-
ОСН, n (%)	-	-	56(41,8)	42(27,3) ²	-	-
Рецидив ИМ, n(%)	-	-	9(6,7)	6(3,9)	-	-
Госпитальная смертность, n (%)	8(6,4)	13(8,5)	16(11,9)	9(5,8)	24(9,3)	22(7,2)

Примечания: ОДХСН-острая декомпенсация ХСН, ХСН-хроническая сердечная недостаточность, ОКСбпСТ-острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ХБП-хроническая болезнь почек, ОПП-острое повреждение почек, ОППв-внебольничное ОПП, ОППг-госпитальное ОПП, ОППт-транзиторное ОПП, ОППп-персистирующее ОПП, ОСН-острая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда. ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$ - достоверность различий между группами ХБП+ и ХБП–

Распространенность и прогностическая значимость кардиоренального анемического синдрома у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией. Частота выявления КРАС была выше у пациентов с ХСН, чем при ОКСбпСТ (20,7% против 13,5% при стабильной ХСН и 25,5% против 13,5% при ОДХСН, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Частота выявления анемии у больных с ОДХСН при поступлении была достоверно выше, чем в других группах, однако после стабилизации состояния больных при выписке она снизилась и не отличалась от таковой при стабильной ХСН и ОКСбпСТ.

У большинства больных анемия была обусловлена дефицитом железа (ЖДА), реже встречалась анемия хронических заболеваний (АХЗ). Распространенность ЖДА и АХЗ не различалась в группе ХСН: при ОДХСН 47,7% и 41,9%, при стабильной ХСН – 45,9% и 36,9% соответственно, а у больных с ОКСбпСТ чаще встречалась ЖДА: 58,8% против 22,1%, $p < 0,001$. Дефицит фолиевой кислоты и В12, как основная причина анемии, встречался значительно реже (рисунок 4).

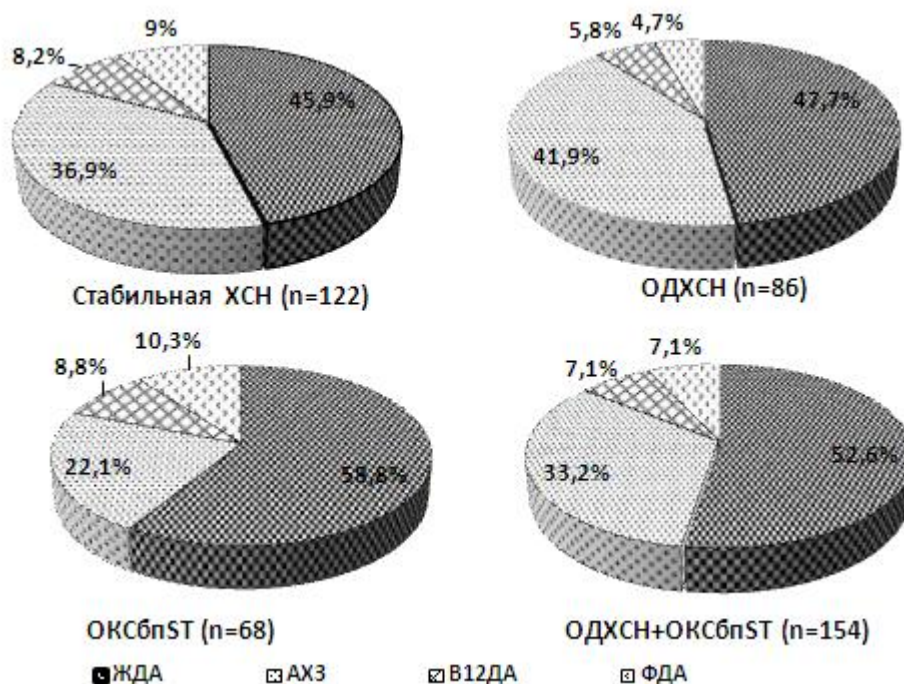


Рисунок 4. Этиология анемии при кардиоренальном анемическом синдроме

Примечание: ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ОДХСН - острая декомпенсация ХСН, ОКСбпСТ - острый коронарный синдром без подъема сегмента, ЖДА - железодефицитная анемия, АХЗ - анемия хронических заболеваний, В12ДА - В12-дефицитная анемия, ФДА - фолиеводефицитная анемия.

Среди пациентов с КРАС при ОДХСН преобладали мужчины, а в группе ОКСбпСТ было больше женщин как при наличии КРАС, так и в его отсутствии. Значимые различия по возрасту в зависимости от наличия КРАС выявлены у пациентов с ОКСбпСТ ($78,5 \pm 9,5$ и $70,9 \pm 12,1$ лет, $p < 0,001$). Больные с КРАС чаще курили и злоупотребляли алкоголем в группе ОДХСН, у них чаще имелся анамнез перенесенного ИМ ($p < 0,001$), а анамнез госпитализаций в связи с ОДХСН за последний год чаще присутствовал у больных с КРАС и ОКСбпСТ ($p < 0,05$). ФП была более характерна для больных с ОДХСН без признаков КРАС ($p < 0,001$), а явления ОСН при поступлении – для ОКСбпСТ с КРАС ($p < 0,01$).

Частота развития ИМ и НС в группе ОКСбпСТ не зависела от присутствия КРАС.

У больных с КРАС ОПП чаще развивалось в группе ОКСбпСТ ($p < 0,001$) и было, преимущественно, внебольничным ($p < 0,01$) и транзиторным ($p < 0,001$).

Развитие явлений ОСН при ОКСбпСТ, как и случаи повторных госпитализаций больных из группы ОДХСН в течение 6 месяцев после выписки с явлениями декомпенсации чаще регистрировались при КРАС ($p < 0,001$ и $p < 0,01$, соответственно). Госпитальная смертность была выше в группе ОКСбпСТ у больных с КРАС ($p < 0,01$), а в группе ОДХСН различия были статистически незначимыми.

Распространенность и прогностическая значимость кардиоренального метаболитического синдрома у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией.

Кардиоренальный метаболический синдром (КРМС) встречался чаще при ОДХСН, чем при ОКСбпСТ (23,7 и 15,3%, $p=0,01$). У больных с КРМС чаще присутствовал анамнез госпитализаций в связи с ОДХСН за прошедший год (79,1 и 46,1%, $p<0,001$), ПИКС (55,5 и 42,1%, $p=0,01$), СД и ожирение (49,1 и 23%, 94,6 и 30,7%, $p<0,001$), анемия (45,5 и 29,8%, $p<0,01$), эти пациенты чаще поступали с явлениями ОСН/ОДХСН (78,2 и 63,6%, $p<0,01$) и сниженной функцией почек (СКр 161 ± 93 и 106 ± 48 мкмоль/л, СКФ_{СКД-ЕР1} 41 ± 17 и 60 ± 21 мл/мин/1,73м², $p<0,001$), ФВ ЛЖ у них была ниже (44 ± 14 и $47\pm 11\%$, $p<0,05$), а встречаемость ФВ ЛЖ $<35\%$ - выше (27,3 и 12,5%, $p<0,001$). ОПП развивалось на фоне КРМС чаще (54,6 и 36,8%, $p<0,001$) и госпитальная смертность была выше (12,7 и 7%, $p<0,05$). Различия в основном сохранялись и в группах больных с ОДХСН и ОКСбпСТ, однако в отношении летальности не достигали статистической силы.

Распространенность, варианты развития и прогностическая значимость ОПП у больных с острой сердечно-сосудистой патологией

ОПП было диагностировано у 40,3% всех исследованных пациентов и несколько чаще встречалось при ОДХСН, чем при ОКСбпСТ (43,5 и 37,2%). Распределение больных с ОПП по тяжести нарушения функции почек представлена на рисунке 5, при ОДХСН I и III стадии ОПП встречались почти с одинаковой частотой (I 53%, II 4% и III 43%), а у больных с ОКСбпСТ значительно чаще встречалась I стадия (I 73%, II 14%, III 13%).

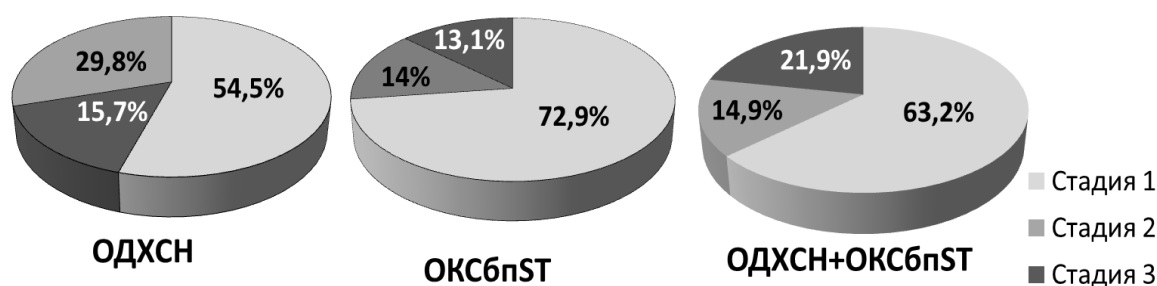


Рисунок 5. Распределение больных с острой сердечно-сосудистой патологией по стадиям ОПП

Примечания: ОДХСН - острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОКСбпСТ - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Внутрибольничная летальность у больных с ОКРС была достоверно выше в сравнении с пациентами со стабильной функцией почек как у больных ОДХСН (12,4 и 5%, $p<0,01$), так и при ОКСбпСТ (17,8 и 3,3%, $p<0,001$) и ассоциировалась с тяжестью почечного повреждения (при III стадии ОПП летальность составила 72,2% у больных с ОДХСН и 50% при ОКСбпСТ).

Больные с ОПП и стабильной функцией почек не различались по возрасту и полу, анамнезу госпитализаций по поводу ОДХСН. Пациенты с ОПП по сравнению с больными без ОПП реже курили (22, и 31,1%, $p <0,05$), у них чаще встречался ИМ в анамнезе (56,6 и 36,7%, $p <0,001$), стенокардия напряжения (43,9 и 33,9%, $p <0,05$), ХБП (52 и 41,4%, $p <0,05$), СД (33,6 и 24,3%, $p <0,05$), ожирение (48,5 и 39,3%, $p <0,05$), ОСН/ОДХСН при поступлении (74,7 и 60,7%, $p <0,001$) и ИМ (39,3 и 28,7%, $p <0,05$). У пациентов с ОПП чаще отмечались уровни САД при

поступлении <120 (20,2 и 13,3%, $p=0,05$) и <110 мм рт.ст. (16,7 и 8,3%, $p <0,01$) и более низкие значения гемоглобина ($p <0,05$).

Варианты течения острого повреждения почек при острой сердечно-сосудистой патологии

В зависимости от времени развития, длительности существования и наличия в анамнезе ХБП было выделено 6 клинических вариантов ОПП (внебольничное и госпитальное, de novo и на фоне ХБП, транзитное и персистирующее) и 8 их возможных комбинаций (фенотипов) (рис. 6).

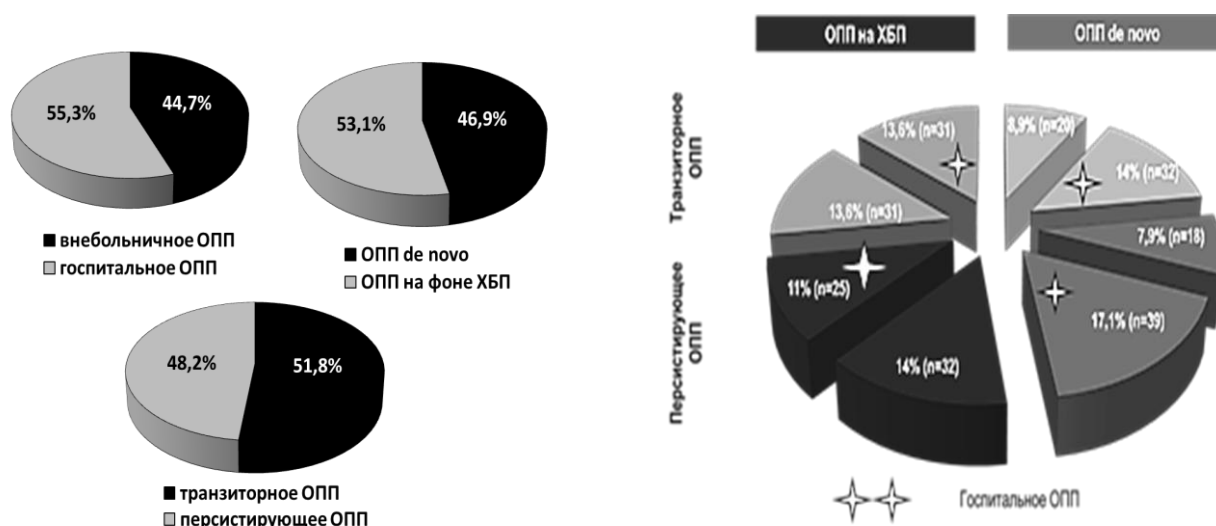


Рисунок 6. Варианты ОПП у больных с острой сердечно-сосудистой патологией (n=566)

В общей группе больных чаще всего (17%) выявлялось ОПП de novo, развившееся в стационаре и не разрешившееся к моменту выписки (персистирующее), в 2 раза реже (7,9%) встречалось внебольничное ОПП без предшествующей патологии почек, не разрешившееся к моменту выписки из стационара. Частота встречаемости различных фенотипов ОПП при ОДХСН и ОКСбпСТ значимо не различалась, лишь внебольничное транзитное ОПП de novo в группе ОКСбпСТ было выявлено только у 1 больного.

Фенотипы больных с ОПП при острой сердечно-сосудистой патологии

1. *Внебольничное персистирующее ОПП без признаков ХБП (n=18).* У пациентов с ОКСбпСТ отмечалось самое низкое АД при поступлении (САД - 117 ± 31 и ДАД - $72,7 \pm 18,5$ мм рт. ст.). При этом фенотипе отмечался самый высокий уровень гликемии при поступлении ($10,2 \pm 6,2$ ммоль/л), у 78% уровень глюкозы была выше медианы (6,25 ммоль/л), а у 44% соответствовал 4-му квартилю ($>7,6$ ммоль/л), хотя СД встречался лишь у 22% больных. При поступлении в 61%, 78% и 72% случаев впервые были назначены, соответственно, верошпирон, бета-блокаторы и петлевые диуретики.

2. *Внебольничное транзитное ОПП у больных без анамнеза ХБП (n=20).* Пациенты были преимущественно мужского пола (95%) и моложе, чем при других вариантах ОПП (95% больных относились к области 1-го квартиля – моложе 63 лет), 70% курили и злоупотребляли алкоголем, у 75% было ожирение и ХОБЛ, все

поступали с явлениями ОСН/ОДХСН и выраженной тахикардией (110 ± 26 уд/мин, $p < 0,05$), у половины при поступлении САД было < 120 мм рт ст., а у 30% - < 110 мм рт ст. При этом фенотипе отмечался самый низкий уровень общего белка ($64 \pm 6,8$ г/л, $p < 0,05$),

3. *Госпитальное персистирующее ОПП без ХБП (n=39)*. У пациентов был отягощенный сердечно-сосудистый анамнез (67% перенесли в прошлом ИМ, у 44% была стенокардия напряжения. Несмотря на отсутствие установленного диагноза ХБП, у 46% при поступлении СКФ была < 60 мл/мин/1.73 м². У пациентов с ОДХСН отмечался самый высокий уровень натрия в сыворотке крови ($148,2 \pm 1,8$ ммоль/л) и выраженная гипергидратация по данным БИВА (R50/H $198,5 \pm 40,4$, Xc50/H $9,2 \pm 6,4$ Ом/м).

4. *Госпитальное транзитное ОПП у больных без ХБП (n=32)*. У всех пациентов имелась АГ, САД при поступлении было $150 \pm 28,7$ мм рт ст., а у 31% значения САД соответствовали 4-ому квартилю (> 160 мм рт ст.), У пациентов этой группы была низкая потребность в петлевых диуретиках (6% получали их амбулаторно, еще 38% они были назначены впервые в стационаре) и высокая – в антигипертензивных препаратах (ИАПФ и бета-блокаторы были впервые назначены 69% пациентов в стационаре).

5. *Внебольничное персистирующее ОПП у больных с ХБП (n=32)*. 44% больных курили, 41% - злоупотребляли алкоголем. Чаще, чем в других группах, у пациентов был анамнез госпитализаций в связи с ОДХСН за прошедший год и перенесенного ИМ (72%, $p < 0,01$), встречался СД (63%, $p < 0,01$), ожирение выявлено у 56% больных, анемия – у половины, ХОБЛ – у 47%. У пациентов этой группы был самый высокий уровень СКр при поступлении (211 ± 109 мкмоль/л, $p < 0,01$), у большинства (78%) он соответствовал 4-ому квартилю (> 128 мкмоль/л), у 31% больных ФВ была ниже 35%. По данным БИВА у больных с ОДХСН была выявлена выраженная гипергидратация (R50 $183,8 \pm 47,4$, Xc50 $17,6 \pm 2,1$ Ом/м). Пациенты этой группы, преимущественно при ОДХСН, чаще других принимали бета-блокаторы на амбулаторном этапе (59%, $p < 0,01$), 50% больных принимали дома аспирин и 31% – ИАПФ.

6. *Внебольничное транзитное ОПП у больных с ХБП (n=31)*. У 52% пациентов была ФП, у 42% - ХОБЛ, у 55% - анемия. 81% больных поступал с явлениями ОСН/ОДХСН, при этом фенотипе отмечался самый низкий уровень САД при поступлении ($118 \pm 33,8$ мм рт. ст., $p < 0,05$), у 19% пациентов САД было ниже 90 мм рт. ст. Средний уровень СКр при поступлении составил 178 ± 93 мкмоль/л, 77% значений соответствовало 4-м квартилю (> 128 мкмоль/л), средний уровень гемоглобина был $11,5 \pm 2,1$ г/л, 48% значений были ниже 11г/л. Пациенты этой группы чаще принимали ИАПФ дома (48%).

7. *Госпитальное персистирующее ОПП у больных с ХБП (n=25)*. Большинство больных имели тяжелый сердечно-сосудистый анамнез (72% имели стенокардию напряжения, 52% и 32% - перенесли ИМ и инсульт, 68% госпитализировались в связи с ОДХСН в течение последнего года.), 60% страдали СД, 44% - ожирением. Более половины пациентов (52%) поступили с ИМ, 76% - с явлениями ОСН/ОДХСН, в группе отмечалось самое высокое САД при поступлении ($158 \pm 25,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$), у 44% оно было выше 160 мм рт. ст. В стационаре впервые были назначены верошпирон - 80%, ИАПФ – 76%, бета-блокаторы – 72%, петлевые диуретики – 80% больных.

8. *Госпитальное транзитное ОПП у больных с ХБП (n=31).* В группе средний возраст был самым высоким ($76,8 \pm 9,1$ лет, $p < 0,01$) и 45% пациентов были старше 80 лет. У всех больных была АГ, 68% больных имели анамнез госпитализаций по поводу ОДХСН за последний год, 74% страдали ожирением, у 58% была анемия, 71% поступили в стационар с явлениями ОСН/ОДХСН. У 42% больных СКФ соответствовала 3-й, у 16% – 4-ой, у 13% – 5-ой стадии ХБП. Впервые в стационаре верошпирон был назначен 55%, аспирин и петлевые диуретики – 68%, ИАПФ и бета-блокаторы – 71% больных.

Внутрибольничная смертность была значительно выше при развитии ОПП (14,9 и 3,6%, $p < 0,001$) и достигала в группах госпитального персистирующего ОПП de novo и внебольничного персистирующего и транзитного ОПП на фоне ХБП еще более высоких значений (30,8%, 25% и 19,4%, $p < 0,05$ соответственно) (рис. 7).

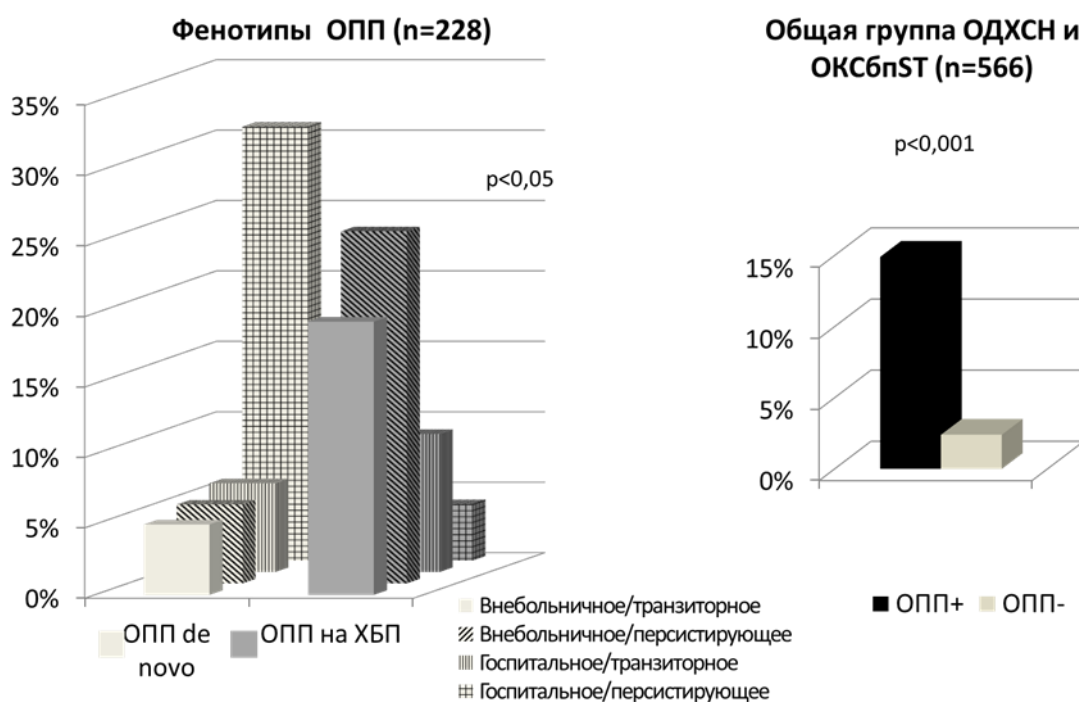


Рисунок 7. Госпитальная летальность при острой сердечно-сосудистой патологии.

В группе больных с ОДХСН наиболее прогностически неблагоприятными были фенотипы госпитального персистирующего ОПП de novo и внебольничного персистирующего ОПП на фоне ХБП (госпитальная летальность составила 41% и 29%, $p < 0,01$), а при ОКСбпСТ - внебольничного транзитного ОПП на фоне ХБП (умерло 29% больных), однако значимых различий в уровне летальности при различных фенотипах выявлено не было.

Изучение предикторов и разработка шкалы оценки риска развития острого повреждения почек у больных с острой сердечно-сосудистой патологией

Наиболее значимые предикторы развития ОПП, определенные с помощью многофакторного пошагового регрессионного анализа, представлены в таблице 4. Риск развития ОПП определялся, прежде всего, функциональным состоянием почек и уровнем АД, а также имеющейся у больных сопутствующей патологией.

Предиктором развития внебольничного ОПП, кроме того, было злоупотребление алкоголем (ОШ 2,31, 95% ДИ 1,4-3,81, $p < 0,001$), а для госпитального ОПП – назначение петлевых диуретиков (ОШ 2,32, 95% ДИ 1,53-3,51, $p < 0,001$) и верошпирона (ОШ 2,04, 95% ДИ 1,35-3,09, $p < 0,001$) в стационаре, возраст старше 80 лет (ОШ 1,78, 95% ДИ 1,12-2,8, $p < 0,05$).

Таблица 4 - Предикторы развития ОПП при острой сердечно-сосудистой патологии

Показатель	Отношение шансов	95% ДИ	Уровень p
СКФ _{СКД-ЕРІ} <30 мл/мин/1,73 м ² *	6.5	3.4-12.6	<0,001
Креатинин сыворотки >128 мкмоль/л*	5.5	3.6-8.5	<0,001
САД <90 мм рт. ст.*	4,59	1,23-17,14	<0,05
Креатинин сыворотки >98 мкмоль/л*	2.9	2.1-4.14	<0,001
СКФ _{СКД-ЕРІ} <60 мл/мин/1,73 м ² *	2.3	1.6-3.2	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,3	1,6-3,17	<0,001
САД <110 мм рт. ст.*	2,21	1,32-3,73	<0,01
ОСН/ОДХСН*	1.95	1.3-2.8	<0,001
Гемоглобин <11,4 г/л*	1.8	1.2-2.7	<0,01
САД <120 мм рт. ст.*	1,65	1,05-2,58	<0,05
Сахарный диабет	1.6	1.1-2.31	<0,05
Инфаркт миокарда*	1.6	1.1-2.3	<0,05
Хроническая болезнь почек	1.5	1.1-2.17	<0,05

Примечание: СКФ_{СКД-ЕРІ} - расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, САД - систолическое артериальное давление, ОСН/ОДХСН - острая сердечная недостаточность.

*при поступлении

Предикторами персистенции ОПП были ФВ ЛЖ <35% (ОШ 2,12, 95% ДИ 1,24-3,62, $p < 0,001$), назначение верошпирона (ОШ 2,12, 95% ДИ 1,37-3,28, $p < 0,001$) и петлевых диуретиков (ОШ 2,66, 95% ДИ 1,71-4,14, $p < 0,001$) впервые в стационаре, а в сравнении с транзиторным его характером - САД при поступлении в стационар >180 мм рт. ст. (ОШ 4,42, 95% ДИ 1,22-15,95, $p < 0,05$).

Значимость предикторов риска развития ОППв в исследуемой популяции было оценено с помощью бинарной логистической регрессии и ROC-анализа. С целью выявить статистически значимую связь независимых переменных (предикторов) с зависимой переменной (ОППв) и уменьшения количества независимых переменных была проведена их сравнительная оценка в двух группах с наличием и отсутствием ОППв. Полученные таким образом предикторы были включены в регрессионную модель, прогностическая сила которой составила 88.5%.

Была разработана шкала (таблица 5) оценки риска развития ОПП, которая базируется на значениях коэффициента регрессии В (площадь под кривой 0,860).

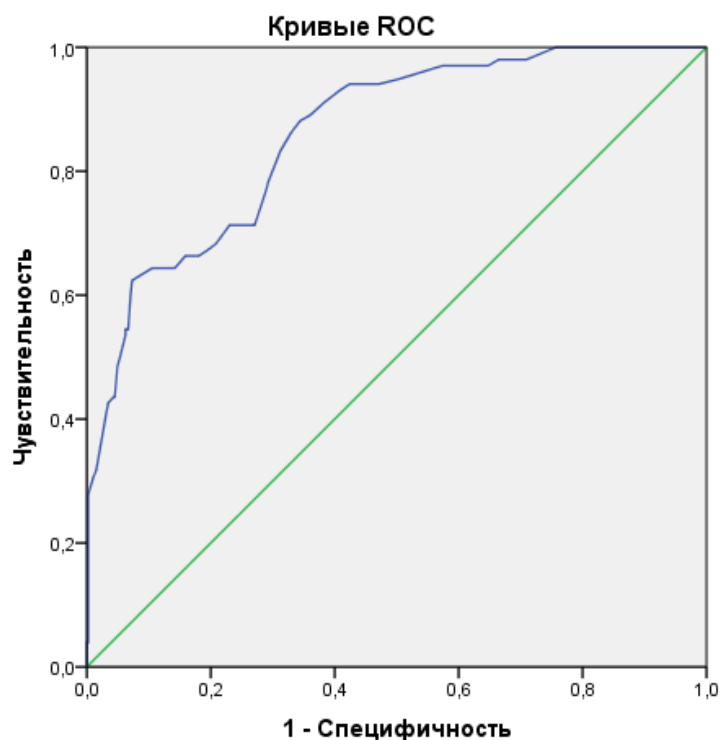
По результатам суммы баллов по выбранной шкале оценки риска ОПП для каждого пациента была построена ROC кривая (рисунок 8), площадь под кривой составила 0,860, что оценивается как очень хорошее качество модели.

Таблица 5 - Шкала оценки риска острого повреждения почек у больных с острой сердечно-сосудистой патологией при поступлении в стационар*

Независимые переменные	Баллы
<i>Клинико-демографические характеристики</i>	
Мужской пол	6
Злоупотребление алкоголем	7
Сахарный диабет	1
<i>Клиническая картина при поступлении в стационар</i>	
Инфаркт миокарда	5
ОСН/ОДХСН	9
САД <120 мм рт. ст.	10
<110 мм рт. ст.	15
<90 мм рт. ст.	27
<i>Функциональное состояние почек при поступлении в стационар</i>	
СКр >98 мкмоль/л	14
СКр >128 мкмоль/л	22
СКФ _{СКД-ЕРІ} <45 мл/мин/1,73 м ²	7
СКФ _{СКД-ЕРІ} <15 мл/мин/1,73 м ²	14
Глюкоза >7 ммоль/л при поступлении	4
<i>Амбулаторная терапия</i>	
Прием ИАПФ	4
Отсутствие верошпирона	1

Примечания: ОСН/ОДХСН - острая сердечная недостаточность/острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, САД - систолическое артериальное давление, СКр - сывороточный креатинин, СКФ_{СКД-ЕРІ} - расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

***диагностически значимая сумма баллов – более 30**



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 8. ROC-анализ качества шкалы оценки риска развития ОПШ у больных, поступающих в стационар

Учитывая значимое увеличение частоты нежелательных исходов у больных с ОКРС в сравнении с пациентами с острой сердечно-сосудистой патологией и стабильной функцией почек, в качестве точки разделения баллов шкалы оценки риска ОПШ был выбран пороговый балл равный 30, что обеспечивало разработанному тесту высокую чувствительность (89%), специфичность равнялась 66%.

Изучение значения биологических маркеров (NT-proBNP, цистатина С в сыворотке крови, NGAL, ИЛ-18 и КИМ-1 в моче) для ранней диагностики и краткосрочного прогноза острого повреждения почек у больных с острым кардиоренальным синдромом.

У 109 больных были исследованы биомаркеры повреждения сердца (NT-proBNP) и почек (цистатина С в сыворотке крови, NGAL, ИЛ-18 и КИМ-1 в моче) (таблица 6). У больных с ОПШ в сравнении с пациентами со стабильной функцией почек были выявлены более высокие уровни NGAL ($p < 0,001$) и КИМ-1 ($p < 0,01$) во всех группах, различия уровней ИЛ-18 в моче и цистатина С в крови были выше при ОКСбпСТ, чем у больных с ОДХСН ($p < 0,001$ и $p < 0,01$), Уровни NT-proBNP были выше при ОКСбпСТ ($p < 0,001$) у больных с ОПШ в сравнении с пациентами со стабильной функцией почек и не различались в группе ОДХСН.

Таблица 6 - Биомаркеры острого повреждения сердца и почек у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией в зависимости от развития ОПШ

Биомаркеры	ОДХСН		ОКСбпСТ		ОДХСН+ОКСбпСТ	
	ОПШ+ (n=27)	ОПШ- (n=24)	ОПШ+ (n=33)	ОПШ- (n=25)	ОПШ+ (n=60)	ОПШ- (n=49)

NGAL, нг/мл	307,8±262,1	21±16,5 ³	373,7±343,5	54±87,5 ³	344±308,8	37,9±65,1 ³
KIM-1, нг/мл	0,496±0,27	0,236±0,32 ²	0,982±0,24	0,561±0,74 ²	0,774±0,36	0,402±0,59 ³
ИЛ-18, пг/мл	571,6±5,95	551,9±31,3 ²	569,8±12,7	539,5±25,2 ³	570,6±10,2	545,5±28,8 ³
Цистатин С, нг/мл	11344,9± 3049,7	9839,6± 3075,8 ²	12122,5± 1549,7	9265,1± 2564,6 ³	11772,6± 2356,5	9546,5± 2811,8 ³
NT-proBNP, фмоль/мл	13251,1± 4467,6	11836,7± 2828,7	12857,1± 3108,8	10134,2± 2479,4 ³	13034,4± 3751,9	10968,1± 2765,4 ²

Примечание: ОДХСН - острая декомпенсация ХСН, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОПП – острое повреждение почек, NGAL - ассоциированный с нейтрофильной желатиной липокалин, KIM-1 - , ИЛ-18 - интерлейкин-18, NT-proBNP - NT-концевой фрагмент предшественника натриуретического пептида.

1p<0,05, 2p<0,01, 3p<0,001 – достоверность различий между группами ОПП+ и ОПП-.

Для оценки диагностической ценности определения биомаркеров повреждения сердца и почек в диагностике ОПП был проведен ROC-анализ (рисунок 8).

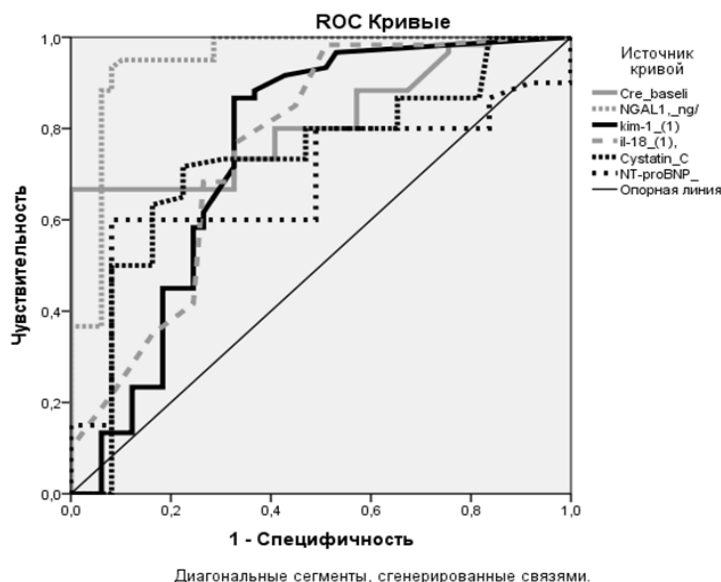


Рисунок 8. Оценка диагностической ценности определения биомаркеров повреждения сердца и почек в выявлении ОПП

Полученные результаты ROC-анализа позволили выбрать для дальнейшего исследования тесты определения биомаркеров структурного повреждения почек NGAL и KIM-1, площадь под кривой у них составляла 0,948 и 0,760, указывая на отличное и хорошее качество модели соответственно.

Для NGAL и KIM-1 были определены точки разделения методом определения максимальной суммарной чувствительности и специфичности (60,1 нг/мл и 0,519 нг/мл) и рассчитаны чувствительность и специфичность, которые составили для NGAL 87% и 92%, а для KIM-1 – 87% и 67%. Для уровней NGAL $\geq 60,1$ нг/мл и KIM-1 $\geq 0,519$ нг/мл была выявлена сильная связь с развитием ОПП (коэффициент ассоциации ϕ составил 0,781 и 0,555). Достоверных различий по госпитальной летальности выявлено не было.

Учитывая выявленные диагностически значимые ассоциативные связи маркеров повреждения почек с развитием ОПП, все больные были распределены в 4 группы в зависимости от уровней маркеров структурного повреждения (NGAL $\geq 60,1$ нг/мл и/или KIM-1 $\geq 0,519$ нг/мл) и наличия ОПП: в 1-ю группу вошли больные со стабильной функцией почек и уровнем биомаркеров ниже диагностического, 2-ю группу составили пациенты со стабильной функцией почек и диагностически значимыми уровнями биомаркеров, в 3-ей группе были больные с ОПП и низкими уровнями биомаркеров, в 4-ю группу вошли пациенты с ОПП и диагностически значимыми уровнями маркеров (рисунок 9). Госпитальная смертность в группах составила: в 1-ой группе – 3,4%, во 2-ой группе – 15%, в 4-ой – 29,8%, а в 3-ей летальных исходов не было.

		Нет структурного повреждения почек	Структурное повреждение почек
Нет нарушения функции почек	ОПП-	NGAL <60,1 нг/мл и KIM-1 <0,519 нг/мл n=29 (26,6%)	ОПП- NGAL $\geq 60,1$ нг/мл и/или KIM-1 $\geq 0,519$ нг/мл n=20 (18,3%)
	ОПП+	NGAL <60,1 нг/мл и KIM-1 <0,519 нг/мл n=3 (2,8%)	ОПП+ NGAL $\geq 60,1$ нг/мл и/или KIM-1 $\geq 0,519$ нг/мл n=57 (52,3%)
Функция почек нарушена			

Рисунок 9. Распределение больных с острой сердечно-сосудистой патологией в зависимости от стабильности функции почек и уровня NGAL и/или KIM-1

Примечание: ОПП - острое повреждение почек, NGAL - ассоциированный с нейтрофильной желатиной липокалин, KIM-1 - молекула почечного повреждения

Тест, включающий два маркера повреждения почек (NGAL и/или KIM-1) обладает чувствительностью 95% и специфичностью 59%.

Была также изучена связь уровней NGAL и/или KIM-1 с развитием ОПП и не отвечающими критериям ОПП изменениями сывороточного креатинина за период госпитализации, больные были распределены в 4 группы: в 1-ой группе функциональное состояние почек оставалось стабильным за время госпитализации (n=15), во 2-ой группе уровень сывороточного креатинина колебался в пределах 10-50% от уровня его при поступлении (Δ Кр) и не соответствовал критериям ОПП (субклиническое ОПП) (n=34), в 3-ю группу были включены больные с диагностированным ОПП и уровнями NGAL и/или KIM-1 ниже точек разделения (n=3), в 4-ую группу вошли пациенты с диагностированным ОПП и уровнями NGAL и/или KIM-1 выше точек разделения (n=57).

У больных с ОПП и положительными маркерами повреждения почек чаще встречалась ХБП (p <0,01), явления ОСН/ОДХСН при поступлении (p <0,05), были выше средние уровни маркеров повреждения почек и сердца (p <0,001) и больше

количество больных со значениями биомаркеров повреждения почек выше точки разделения ($p < 0,001$).

Госпитальная смертность составила 11,8% в группе пациентов с субклиническим ОПП, у больных с ОПП и признаками повреждения почек смертность была почти в 3 раза выше (29,8%, $p < 0,05$). В группах со стабильной функцией почек и ОПП без признаков повреждения почек смертей не было.

ВЫВОДЫ

1. Различные варианты кардиоренальных взаимодействий выявлялись у 65% пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией. ХБП присутствовала у 46% больных, при этом у 61% она была впервые диагностирована при данной госпитализации, еще у 11% имелись признаки повреждения почек неизвестной давности. ОПП развивалось в 40% случаев, а у 28% пациентов за период госпитализации отмечалась динамика уровней сывороточного креатинина в пределах 10-50%, которая, однако, не отвечала диагностическим критериям ОПП.
2. У больных ХБП течение ОКСбпСТ чаще осложнялось развитием внебольничного транзиторного ОПП ($p < 0,001$) и ОСН ($p < 0,01$), а при ОДХСН в течение 6 месяцев после выписки чаще возникала потребность в повторных госпитализациях с явлениями декомпенсации ХСН ($p < 0,001$) в сравнении с больными без почечного анамнеза.
3. У больных с ХБП 3-4 стадии и АГ выявлены эхографические признаки нарастания выраженности кальциноза структур сердца и разнонаправленное изменение ригидности аорты и периферических артерий по мере нарастания тяжести ХБП ($p < 0,05$). Не выявлено связи увеличения суммарного балла клапанного кальциноза и утраты физиологического градиента жесткости артерий с традиционными факторами риска, что может свидетельствовать в пользу доминирующего влияния специфически почечных факторов в повреждении органов-мишеней на поздних стадиях ХБП.
4. Распространенность кардиоренального анемического синдрома составляла 26% при ОДХСН и 21% - при стабильной ХСН, а у больных с ОКСбпСТ была достоверно ниже (14%), ОПП у этих больных было, преимущественно, внебольничным и чаще развивалось в группе ОКСбпСТ ($p < 0,001$), где, в большинстве случаев, носило транзиторный характер ($p < 0,001$). У пациентов с ОПП была выше госпитальная летальность ($p < 0,01$) при ОКСбпСТ и количество повторных эпизодов госпитализации больных из группы ОДХСН в течение 6 месяцев после выписки с явлениями декомпенсации ($p < 0,01$).
5. Кардиоренальный метаболический синдром чаще встречается при ОДХСН, чем у больных с ОКСбпСТ (23,7 и 15,3%, $p = 0,01$) и утяжеляет прогноз, увеличивая риск развития ОПП для больных с ОДХСН ($p < 0,05$) и ОКСбпСТ ($p < 0,01$). Госпитальная летальность при КРМС была выше во всех группах, но значимые различия были только в общей группе больных с острой сердечно-сосудистой патологией (12,7 и 7%, $p < 0,05$).
6. Наиболее значимыми факторами риска развития острого кардиоренального синдрома являются признаки нарушения функции почек и низкий уровень САД при поступлении, анемия, ОСН или ОДХСН, злоупотребление алкоголем, назначение верошпирона и пелевых диуретиков впервые в стационаре, ИБС, ХБП, СД 2 типа. Специфическими предикторами для больных с ОДХСН

являются отсутствие терапии в-блокаторами на амбулаторном этапе, высокий статус гидратации и анамнез госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН за последний год, а для пациентов с ОКСбпСТ – пожилой возраст, гипергликемия при поступлении и развитие ИМ в исходе ОКС.

7. Впервые назначенная комбинация из трех препаратов (ИАПФ, бета-блокатора и петлевого диуретика) при поступлении в стационар увеличивает риск развития госпитального персистирующего ОПП у больных с ОКСбпСТ, но не влияет на внутрибольничную смертность, а при ОДХСН применение этой комбинации не влияет на частоту развития ОПП и характер его течения, но несколько снижает риск госпитальной летальности.
8. Развитие острого кардиоренального синдрома ассоциируется с более высокой внутрибольничной смертностью у больных с ОДХСН (12 и 5%, $p < 0,01$) и ОКСбпСТ (18 и 3%, $p < 0,001$), более частыми рецидивами инфаркта миокарда у больных с ОКСбпСТ (14 и 2%, $p < 0,01$). Прогностически наиболее неблагоприятный фенотип ОПП при ОДХСН - госпитальное персистирующее ОПП de novo, а при ОКСбпСТ – внебольничное транзиторное ОПП на фоне ХБП. Госпитальная летальность при этих фенотипах была выше, чем при других вариантах ОПП и достигала 41 и 29% соответственно.
9. Пациенты с субклиническими клинико-лабораторными изменениями (изменение сывороточного креатинина на 10-50% от исходного) не отличаются от пациентов с острым повреждением почек по основным факторам риска, госпитальная смертность у этих больных ниже, чем у больных с ОПП (30% и 12%, $p < 0,05$), но выше, чем в группе со стабильной функцией почек.
10. Использование шкалы оценка риска развития острого повреждения почек у больных с острой сердечно-сосудистой патологией при поступлении в стационар позволяет выявить группу больных высокого риска, чувствительность теста составляет 89%, специфичность – 66%. Определение двух маркеров структурного повреждения почек (NGAL и KIM-1) у пациентов высокого риска позволяет диагностировать ОПП в 95% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ОПП в популяции больных, поступающих в стационар с острой сердечно-сосудистой патологией, встречается часто и связано с увеличением риска развития осложнений и смерти, Всем пациентам обязательна оценка функции почек при поступлении и в динамике, контроль диуреза и оценка статуса гидратации.
2. Всем пациентам с острой сердечно-сосудистой патологией рекомендуется использование шкалы оценки риска развития ОПП при поступлении в стационар (чувствительность теста 89%, специфичность – 66%). Определение одновременно двух маркеров структурного повреждения почек (NGAL и KIM-1) увеличивает чувствительность теста до 95%.
3. Декомпенсация ХСН, гипотония и развитие ОПП у больных с ХБП независимо и негативно влияют на функциональное состояние почек, что приводит к увеличению количества больных с $rСКФ_{СКД-EP1}$ менее 60 мл/мин/1,73 м² и гипердиагностике тяжести ХБП.
4. Для оценки риска ССО и эластичности артерий рекомендуется использовать расчет отношения СРПВ на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном

участках артериального русла. Значения отношения >1 свидетельствуют об относительно более высокой ригидности аорты и утрате физиологического градиента жесткости.

5. Развитие ОПП у больных с ОДХСН связано с неадекватной медикаментозной терапией на амбулаторном этапе и, прежде всего, с не назначением им бета-блокаторов и петлевых диуретиков. с развитием как внебольничного, так и госпитального ОПП.
6. Необходимость назначать больным с ОКСбпСТ в стационаре одновременно ИАПФ, бета-блокаторы и петлевые диуретики в связи с отсутствием их на амбулаторном этапе приводит к увеличению риска развития госпитального персистирующего ОПП, но не влияет на госпитальную смертность. У больных с ОДХСН назначение этих препаратов не влияет на частоту развития ОПП и снижает смертность в сравнении с больными, не получившими этой комбинации.

Список работ, опубликованных по теме диссертационной работы

1. Кобалава Ж.Д. Основы кардиоренальной медицины / Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. Под ред. Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеева. // М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2014. – 256 с.
2. Моисеев В.С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. // Российский кардиологический журнал. - 2014. - № 8. - С. 7-37.
3. Кобалава Ж.Д. Биомаркеры острого повреждения почек: современные представления и перспективы / Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Моисеев В.С. // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86, № 6. - С. 88-93.
4. Кобалава Ж.Д. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции / Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. и др. Под ред. В.С. Моисеева и Н.А. Мухина // Клиническая нефрология. – 2014. - № 2. С. - 4-29.
5. Моисеев В.С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции / Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. и др. // Клиническая фармакология и терапия. - 2014.- Т. 23, № 3. - С. 4-27.
6. Авдошина С.В. Острый кардиоренальный синдром: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение / Авдошина С.В., Ефремовцева М.А., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д. // Клиническая фармакология и терапия. - 2013. - Т. 22., № 4. - С. 11-17.
7. Соловьева А.Е. Лекарственное острое повреждение почек при геморрагическом васкулите у пациента с остеомиелитом, злоупотребляющего алкоголем (трудности дифференциальной диагностики) / Соловьева А.Е., Ефремовцева М.А., Дмитрова Т.Б., Киякбаев Г.К., Моисеев В.С. // Клиническая фармакология и терапия. - 2013. - Т. 22, № 5. - С. 61-64.
8. Кобалава Ж.Д. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения / Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. // Российский кардиологический журнал. - 2013. - № 4 (102). - С. 95-103.
9. Авдошина С.В. Значение биомаркеров в диагностике и определении прогноза острого почечного повреждения у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Авдошина С.В., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Кобалава Ж.Д. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2013. - № 2. - С. 92-95.
10. Пигарева Ю.А. Распространенность хронической болезни почек среди пациентов терапевтического стационара / Пигарева Ю.А., Авдошина С.В., Дмитрова Т.Б., Ефремовцева М.А., Тигай Ж.Г. // Клиническая нефрология. - 2012. - № 3. - С. 4-9.

11. Кобалава Ж.Д. Острый кардиоренальный синдром у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Клименко А.С., Ефремовцева М.А., Мильто А.С. // Клиническая нефрология. - 2012. - № 3. - С. 62-68.
12. Виллевалде С.В. Микроальбуминурия – интегральный маркер субклинического поражения органов-мишеней при артериальной гипертонии / Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Кобалава Ж.Д. // Проблема кардиоренальных взаимоотношений в современной нефрологии: сборник тезисов Пленума Правления Научного общества нефрологов России. Ульяновск: УлГУ. - 2012. - С. 34-45.
13. Клименко А.С. Роль биоимпедансного векторного анализа в оценке статуса гидратации у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и кардиоренальный синдромом / Клименко А.С., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. и др. // Проблема кардиоренальных взаимоотношений в современной нефрологии: сборник тезисов Пленума Правления Научного общества нефрологов России. Ульяновск: УлГУ. - 2012. - С. 74-75.
14. Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные синдромы: классификация, патофизиологические механизмы, принципы диагностики / Кобалава Ж., Виллевалде С., Ефремовцева М., Тюхменев Е., Клименко А. // Врач. - 2011. - № 5. - С. 2-6.
15. Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные синдромы. / Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А., Виллевалде С.В. // Клиническая нефрология. - 2011. - № 6. - С. 9-15.
16. Кобалава Ж.Д. Самостоятельное диагностическое значение микроальбуминурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертонией для выявления субклинического поражения почек. / Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. // Кардиология. - 2010. - Т. 50, № 4. - С. 12-17.
17. Казанцева Т.А. Анемия и хроническая сердечная недостаточность / Казанцева Т.А., Раджан Раджеш, Ефремовцева М.А. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - Т. 9, № 4. - С. 116-123.
18. Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления / Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Моисеев В.С. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - Т. 9, № 4. - С. 4-11.
19. Ефремовцева М.А. Хроническая сердечная недостаточность и функциональное состояние почек. / Ефремовцева М.А., Казанцева Т.А., Александрия Л.Г., Кобалава Ж.Д. // Эффективная фармакотерапия. - 2010. - № 12. - С. 16-19.
20. Кобалава Ж.Д. Хроническая болезнь почек и сердечнососудистый риск / Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А. // Эффективная фармакотерапия. - 2010. - № 10. - С. 22-27.
21. Ефремовцева М.А. Коррекция анемии препаратами железа у пациентов с кардиоренальным анемическим синдромом / Ефремовцева М.А., Казанцева Т.А., Александрия Л.Г., Дмитрова Т.Б., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. // Эффективная фармакотерапия. - 2010. - № 12. - С. 38-41.
22. Кобалава Ж.Д. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск / Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А., Виллевалде С.В. // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. - 2010. - № 12. - С. 8-15.
23. Казанцева Т.А. Кардиоренальноанемический синдром у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью / Казанцева Т.А., Александрия Л.Г., Ефремовцева М.А. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - Т. 8. - № 6. - S1. - С. 155.
24. Мухин Н.А. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска / Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В. и др. // Клиническая фармакология и терапия. 2009. № 4. С. 75-78.
25. Виллевалде С.В. Сравнительное исследование различных методов оценки функционального состояния почек у больных артериальной гипертонией /

- Виллевалде С.В., Гудгалис Н.И., Ефремовцева М.А., Кобалава Ж.Д. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7, № 4. - С. 21-29.
26. Мерай И.А. Прогностическое значение функционального состояния почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Мерай И.А., Юровский А.Ю., Павликова Е.П., Ефремовцева М.А., Моисеев В.С. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7, № 4. - С. 54-58.
 27. Ефремовцева М.А. Функциональное состояние почек у пациентов с анемией и тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Эффекты лечения препаратами железа / Ефремовцева М.А., Казанцева Т.А., Александрия Л.Г., Дмитрова Т.Б. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7, № 4. - С. 68-71.
 28. Моисеев В.С. Основные положения проекта рекомендаций всероссийского научного общества кардиологов и научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или повышенным риском их развития / Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7, № 4. - С. 8-20.
 29. Кобалава Ж.Д. Интенсивный контроль артериального давления и гликемии при сахарном диабете 2 типа: что нового? Исследование ADVANCE / Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А. // Клиническая фармакология и терапия. - 2007. - Т. 16, № 4. - С. 20-25.
 30. Ефремовцева М.А. Принципы терапии пиелонефрита у больных туберкулезом легких / Ефремовцева М.А., Александрова М.А., Бычкова Л.В., Озерова М.С., Попов Д.В., Волкова Т.В. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2006. - № 3. - С. 88-91.
 31. Кобалава Ж.Д. Комбинированная антигипертензивная терапия первой линии как стратегия успешного контроля артериальной гипертонии / Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А. // Кардиология. - 2005. - Т. 45, № 8. - С. 54-60.
 32. Шабалин А.В. Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией под влиянием антигипертензивной терапии. Шабалин А.В., Никольская И.Н., Третьякова Т.В. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - Т. 4, № 4. - С. 10-15.
 33. Кобалава Ж.Д. Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с АГ и хронической нефропатией / Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А. // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2005. - № 3. - С. 138.
 34. Юшкова Н.М. Ранняя диагностика и особенности неспецифического поражения почек у больных туберкулезом легких / Юшкова Н.М., Бычкова Л.В., Ефремовцева М.А. // Клиническая медицина. - 2003. - Т. 81, № 2. - С. 45-48.
 35. Ефремовцева М.А. Выявление почечной патологии на ранних этапах с помощью низкомолекулярных белков / Ефремовцева М.А., Бычкова Л.В., Байбулатова С.Р. // Экологический вестник научных центров Черноморского экономического сотрудничества. - 2002. - № 2. - С. 83.
 36. Бычкова Л.В. Выявление почечной патологии на ранних этапах с помощью низкомолекулярных белков / Бычкова Л.В., Байбулатова С.Р., Ефремовцева М.А. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2002. - № 2. - С. 83-84.
 37. Родоман Г.В. К вопросу об эффективности антибактериальных препаратов в условиях клинического стационара / Родоман Г.В., Коротаев А.Л., Попов П.Н. и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 1998. - N 1. - С. 227-230.
 38. Klimentko A. Hydration status in patients with acute decompensated heart failure and acute kidney injury / 37. Klimentko A., Villevaude S., Efremovtseva M., Kobalava Z. // Heart Failure Congress May 2012, Belgrade, Serbia. -

- <http://www.escardio.org/congresses/hf2012/Documents/HF2012-final-programme.PDF>. P1303.
39. Pigareva Y. Prevalence of chronic kidney disease in hypertensive patients admitted to the therapeutics department. / 38. Pigareva Y., Efremovtseva M., Villevalde S., Kobalava Z. // *J Hypertens.* - 2012. - № 30(e-Supplement A). - e383(PP.22.240).
 40. Avdoshina S. Prevalence, predictors and prognostic value of acute kidney injury in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome / Avdoshina S., Tyukhmenev E., Villevalde S., Efremovtseva M., Kobalava Z. // *J Hypertens.* - 2012. - № 30(e-Supplement A). - e216(PP.07.192). http://journals.lww.com/jhypertension/Documents/ESH_2012.pdf.
 41. Avdoshina S. Acute kidney injury in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. Avdoshina S., Villevalde S., Tyukhmenev E., Efremovtseva M., Kobalava Z. // 49-th ERA-EDTA Congress Nephrol Dial Transplant. 2012. - № 27(Suppl 2). - SAP134. http://www.eraedta2012.org/images/Final_Programme_ERA-EDTA_Paris2012.pdf http://www.eraedta2012.org/images/Final_Programme_ERA-EDTA_Paris2012.pdf http://ndt.oxfordjournals.org/content/27/suppl_2.toc.
 42. Avdoshina S. Prevalence and prognostic value of acute kidney injury in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome depends on diagnostic criteria / Avdoshina S., Klimenko A., Villevalde S., Efremovtseva M., Kobalava Z. // *J Hypertens.* - 2013. - № 31(eSuppl). - e178.
 43. Klimenko A. Urine NGAL predicts poor short-term outcomes in patients with acute kidney injury and decompensated heart failure / Klimenko A., Villevalde S., Efremovtseva M., Kobalava Z. // *J Hypertens.* - 2013. - № 31(eSuppl). - e451.
 44. Klimenko A. Prognostic value of urine NGAL in patients with acute kidney injury and decompensated heart failure / Klimenko A., Villevalde S., Efremovtseva M., Kobalava Z. // *Eur J Heart Fail.* - 2013. - № 15(S1). - S265. P619.
 45. Klimenko A. Urine NGAL predicts poor short-time outcomes in patients with acute kidney injury and decompensated heart failure / Klimenko A., Villevalde S., Efremovtseva M., Kobalava Z. // *NDT 2013.* - № 28(Supplement 1). - i335. - MP116.
 46. Kotovskaya Y. Arterial stiffness mismatch in predialysis chronic kidney disease / Kotovskaya Y., Villevalde S., Efremovtseva M., Kobalava Z. // *Nephrol Dial Transplant.* 2015. - № 30(suppl 3). - iii92. doi:10.1093/ndt/gfv169.02 (FP078).
 47. Kotovskaya Y. Cardiac valve calcification is related to arterial stiffness mismatch in predialysis chronic kidney disease / Kotovskaya Y., Kotovskaya S., Efremovtseva M., Kobalava Z. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2015. - №30(suppl 3). - iii97. doi:10.1093/ndt/gfv169.17 (FP093).
 48. Villevalde S. Prevalence and outcomes of cardiorenal interrelations in patients with acute cardiac diseases / Villevalde S., Efremovtseva M., Kobalava Z. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2015. - №30(suppl 3). - iii451-iii452. doi:10.1093/ndt/gfv190.36 (SP224).
 49. Villevalde S. Phenotypes of cardiorenal interrelations in patients with acute cardiac diseases / Villevalde S., Efremovtseva M., Klimenko A., et al. // *Eur J Heart Fail.* 2015. - № 17(Suppl.1). - 73(P332).
 50. Kotovskaya Y. Pre-dialysis chronic kidney disease is associated with loss of aortic-brachial stiffness mismatch / Kotovskaya Y., Villevalde S., Efremovtseva M., et al. // *Eur J Heart Fail.* - 2015. - № 17(Suppl.1). - 243 (P1094).
 51. Kotovskaya Y. Cardiovascular calcification contributes to the loss of aortic-brachial stiffness mismatch in pre-dialysis chronic kidney disease / Kotovskaya Y., Villevalde S., Efremovtseva M., et al. // *Eur J Heart Fail.* - 2015. - № 17(Suppl.1). - P. 243-244 (P1096).

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония
АД - артериальное давление
АР - артериальная ригидность
АХЗ – анемия хронических заболеваний
А/Кр - отношение альбумин/креатинин
АУ - альбуминурия
Б/Кр - отношение белок/креатинин
БИВА - биоимпедансный векторный анализ
БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина
ГЛЖ - гипертрофии левого желудочка сердца
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ - доверительный интервал
ЖДА – железодефицитная анемия
ИАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ - индекс массы тела
ККА - кальциноз коронарных артерий
КРАС - кардиоренальный анемический синдром
КРМС - кардиоренальный метаболический синдром
КРС - кардиоренальный синдром
МКН - нарушения минерального и костного обмена
МС - метаболический синдром
ОДХСН - острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности
ОКРС - острый кардиоренальный синдром
ОКС - острый коронарный синдром
ОКСбпST - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСпST - острый коронарный синдром с подъема сегмента ST
ОПП - острое повреждение почек
ОППв - внебольничное ОПП
ОППг - госпитальное ОПП
ОППп - персистирующее ОПП
ОППт - транзиторное ОПП
ОПП de novo - ОПП у больных без анамнеза ХБП
ОСН - острая сердечная недостаточность
ОШ - отношение шансов
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД - систолическое артериальное давление
СД - сахарный диабет 2-го типа
СКр - сывороточный креатинин
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СНС - симпатическая нервная система
СРБ - С-реактивный белок
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ССО - сердечно-сосудистые осложнения
СРПВкл - скорости распространения пульсовой волны на каротидно-радиальном участке
СРПВ кф - скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке
ТХПН - терминальная хроническая почечная недостаточность
ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка
ФНО - фактор некроза опухоли
ФР - факторы риска
ХБП - хроническая болезнь почек
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЭПО – эритропоэтин
ЭхоКГ - эхокардиография
КИМ-1 - молекула почечного повреждения-1
NGAL - ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин
NT-proBNP - NT-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

Ефремовцева Марина Алексеевна (Российская Федерация)
Кардиоренальные отношения в современной терапевтической госпитальной практике: предикторы, прогноз, лечебно-профилактические стратегии.

Различные варианты кардиоренальных взаимодействий были выявлены у 65% больных с острой сердечно-сосудистой патологией и ассоциировались с неблагоприятным прогнозом при ОДХСН и ОКСбпСТ. Развитие ОПП увеличивало внутрибольничную смертность у больных с ОДХСН (12 и 5%, $p < 0,01$) и ОКСбпСТ (18 и 3%, $p < 0,001$), частоту рецидивов инфаркта миокарда у больных с ОКСбпСТ (14 и 2%, $p < 0,01$). Прогностически наиболее неблагоприятный фенотип ОПП при ОДХСН - госпитальное персистирующее ОПП de novo, а при ОКСбпСТ - внебольничное транзиторное ОПП на фоне ХБП. Госпитальная летальность при этих фенотипах была выше, чем при других вариантах ОПП и достигала 41 и 29% соответственно. Выделены основные факторы риска развития острого кардиоренального синдрома: нарушения функции почек и низкий уровень САД, анемия, ОСН/ОДХСН при поступлении, злоупотребление алкоголем, наличие ИБС, ХБП, СД 2 типа в анамнезе. Разработана шкала оценки риска развития ОПП при поступлении в стационар для больных с острой сердечно-сосудистой патологией, чувствительность теста составляет 89%, специфичность - 66%. Определение двух маркеров структурного повреждения почек (NGAL и/или KIM-1) у пациентов высокого риска позволяет диагностировать ОПП при поступлении в 95% случаев.

Efremovtseva Marina Alexseevna (Russian Federation)
Cardiorenal relations in modern hospital practice: predictors, prognosis, treatment and prevention strategies.

Different variants of cardiorenal interactions which were detected in 65% of patients with acute cardiovascular diseases were associated with poor prognosis. Development of AKI increased in-hospital mortality in patients with ADCHF (12 and 5%, $p < 0.01$) and NEST-ACS (18 and 3%, $p < 0.001$), the incidence of myocardial infarction relapses in patients with NEST-ACS (14 and 2%, $p < 0,01$). Prognostically most unfavorable phenotype of AKI in ADCHF was nosocomial persistent de novo AKI, and in NEST-ACS - community acquired transient AKI on the background of CKD. Hospital mortality in these phenotypes was higher than that in other variants of AKI and reached 41% and 29%, respectively. The main risk factors for acute cardiorenal syndrome were identified: impaired renal function and low levels of SBP, anemia, and AHF/ADCHF at admission, alcohol abuse, and CHD, CKD, type 2 diabetes history. A risk assessment scale for AKI at admission was proposed for patients with acute cardiovascular disease, the sensitivity of the scale was 89%, specificity - 66%. Detection of two markers of structural renal damage (NGAL and/or KIM-1) in high-risk patients permits to diagnose 95% of AKI cases at admission.