

Зв'язок дисфункції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю з визначенням клінічної та гемодинамічної конгестії за допомогою маркерів гострого пошкодження нирок і ефективність деконгестивної терапії



К. М. Амосова¹, І. І. Горда¹, А. Б. Безродний¹,
Г. В. Мостбауер¹, А. В. Саблін², Н. В. Мельниченко²,
Ю. О. Сиченко¹, І. В. Прудкий¹, І. С. Ковальова¹,
О. В. Ходаківська¹, П. О. Лазарев¹, Н. О. Кононенко²,
О. В. Василенко¹, К. І. Черняєва¹

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Олександрівська клінічна лікарня міста Києва

Мета роботи — визначити зв'язок дисфункції нирок зі ступенем вираження клінічних та гемодинамічних ознак конгестії за маркерами гострого пошкодження нирок і ефективність деконгестії у хворих із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю (ГДСН).

Матеріали і методи. У проспективне дослідження залучено 107 «теплих і вологих» хворих із ГДСН віком від 38 до 85 років (у середньому $65,7 \pm 2,2$ року), у тому числі 78 (70,1 %) чоловіків, які були послідовно госпіталізовані в кардіологічне відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2013–2014 рр. Хворих розподілили на дві групи залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) при госпіталізації: менше 60 мл/(хв·1,73 м²), тобто зі значно зниженою, та 60 мл/(хв·1,73 м²) і більше, тобто з відносно збереженою ШКФ.

Результати та обговорення. У групі зі зниженою ШКФ пацієнти були статистично значуще старшими ($64,8 \pm 2,72$) і $55,3 \pm 2,32$ року відповідно; $p < 0,01$) і відрізнялися більшою частотою артеріальної гіпертензії (86,9 і 54,3 %; $p < 0,01$), цукрового діабету (32,8 і 15,2 %; $p < 0,05$), зниженням фракції викиду менше 45 % (88,5 і 63,0 % відповідно; $p < 0,01$). Середня тривалість стаціонарного лікування становила ($14,9 \pm 0,9$) доби у групі хворих із ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²) і $11,7 \pm 0,7$ доби у пацієнтів із ШКФ 60 мл/(хв·1,73 м²) і більше ($p < 0,01$). Більший ступінь вираження серцевої недостатності за класами NYHA із переважанням IV функціонального класу у хворих цієї групи асоціювався з більшим ступенем вираження клінічних виявів конгестії — задихи за шкалою Borg, ортопное-набрякового індексу Lala і модифікованого індексу конгестії Gheorghade (усі $p < 0,05$), а також підвищенням E/E' на 23,5 % і NT-proBNP — на 22,5 % ($p < 0,01$).

Висновки. У «теплих і вологих» пацієнтів з ГДСН хронічна хвороба нирок (ХХН) спостерігається в 57 % випадків і асоціюється більшим ступенем вираження клінічних ознак конгестії. Загальноприйнята деконгестивна терапія діуретиками й нітратами у хворих з ГДСН із ХХН супроводжувалася більш вираженням, ніж за відсутності ХХН, транзиторним зниженням ШКФ на третю добу госпіталізації і підвищенням рівня NGAL, лише в пацієнтів із ХХН, імовірно, унаслідок гострого пошкодження нирок.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, гостра декомпенсована серцева недостатність, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL), деконгестія, швидкість клубочкової фільтрації.

Стаття надійшла до редакції 18 травня 2017 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.,
ректор Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, проф. кафедри
01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К. М. Амосова, І. І. Горда, А. Б. Безродний, Г. В. Мостбауер, А. В. Саблін, Н. В. Мельниченко, Ю. О. Сиченко, І. В. Прудкий, І. С. Ковальова,
О. В. Ходаківська, П. О. Лазарев, Н. О. Кононенко, О. В. Василенко, К. І. Черняєва, 2017

Гостра декомпенсована серцева недостатність (ГДСН) — одна з найпоширеніших причин госпіталізації пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [2, 10, 34]. Так, ГДСН слугує основною причиною госпіталізації людей віком понад 65 років у США та Європі [14, 29, 34]. Крім зв'язку зі значним погіршенням якості життя, актуальність пошуку шляхів підвищення ефективності її лікування і профілактики пов'язана з несприятливим прогнозом, адже госпітальна летальність таких хворих становить від 4 до 7%, 60-денна летальність — 7–11% [8], а частота смерті протягом першого року після виписування — 22–46% [10, 14, 36]. При цьому частота повторних госпіталізацій з приводу ГДСН за 60–90 днів становить від 20 до 30%, а протягом року — близько 60% [34, 36], що призводить до значних витрат у системі охорони здоров'я.

За даними зарубіжних досліджень, дисфункція нирок зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) — менше 60 мл/(хв·1,73 м²) — визначається приблизно у половини хворих із ГДСН [1, 5] і асоціюється зі значним погіршенням прогнозу. Госпітальна летальність таких хворих порівняно з пацієнтами із ШКФ 60 мл/(хв·1,73 м²) і більше підвищується в 1,5–3 рази [1, 5], а сумарна частота смерті й госпіталізації з приводу повторних декомпенсацій зростає більш ніж на 50% [7].

На жаль, вітчизняних досліджень поширених і прогностичних наслідків дисфункції нирок у хворих з ГДСН практично немає. Значну частоту ниркової дисфункції в пацієнтів із серцевою недостатністю (СН), як хронічною (ХСН), так і ГДСН, не можна пояснити лише збільшенням поширеності артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД) як причин нефропатій [28]. Останнім часом багато уваги приділяють імовірному безпосередньому патогенетичному зв'язку зниження насосної функції серця з порушенням функції нирок, який знайшов відображення в терміні «кардіоренальний синдром» [4, 21, 24]. Зниження серцевого викиду й системний венозний застій при СН призводять до погіршення перфузії нирок і зниження ШКФ, що, своєю чергою, через підвищення продукції реніну посилює нейрогуморальну активацію й системні гемодинамічні розлади [19, 22, 27]. Можна передбачити, що клінічно значуще зниження ШКФ у пацієнтів із ГДСН перешкоджає ефективності деконгестивної терапії, і саме це є механізмом реалізації негативного впливу дисфункції нирок або хронічної хвороби нирок (ХХН) на прогноз у таких хворих. Про зв'язок залишкової клінічної конгестії на час виписування пацієнтів із ГДСН зі стаціонару з підвищеною частотою повторних госпіталізацій і смерті протягом першого року свідчать результати досліджень ряду авторів [9, 26]. Однак спеціалізованих досліджень зв'язку дисфункції нирок у пацієнтів із ГДСН зі ступенем вираження клінічної і гемодинамічної

конгестії та результатами деконгестивної терапії, зокрема щодо гострого погіршення функції нирок, майже немає, що і стало підставою для нашої роботи.

Мета роботи — визначити зв'язок дисфункції нирок зі ступенем вираження клінічних та гемодинамічних ознак конгестії за маркерами гострого пошкодження нирок і ефективність деконгестії у хворих із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю.

Матеріали і методи

У проспективне дослідження залучено 107 «теплих і вологих» хворих із ГДСН віком від 38 до 85 років (у середньому (65,7 ± 2,2) року), у тому числі 78 (70,1%) чоловіків, які були послідовно госпіталізовані в кардіологічні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2013–2014 рр. з приводу ГДСН унаслідок хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС), АГ або дилатативної кардіоміопатії (ДКМП) незалежно від фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) й відповідали критеріям залучення/незалучення.

Критерії залучення: СН унаслідок хронічної ІХС — післяінфарктного кардіосклерозу, АГ і ДКМП незалежно від ФВ ЛШ, посилення задишки до рівня задишки в стані спокою, центральний венозний тиск більше 120 мм вод. ст., а також не менше двох із таких ознак: ортопное; збільшення набряків та/або дози петльових діуретиків за останній місяць; вологі хрипи в легенях; набухання шийних вен; венозний застій у легенях за даними оглядової рентгенографії органів грудної порожнини. Критерії незалучення — вік більше 85 років, артеріальна гіпотензія з ознаками системної гіперперфузії і з потребою в інотропній терапії, систолічний артеріальний тиск більше 160 мм рт. ст., гострий коронарний синдром давністю менше 3 міс, клінічно значущі вади серця (насамперед дегенеративний стеноз гирла аорти), тромбоемболія легеневої артерії, посттромбоемболічна легенева гіпертензія і легеневе серце, гіпертрофічна та рестриктивна кардіоміопатії, перикардит, клінічно значущі порушення ритму та провідності зі змінами гемодинаміки, тяжкі хронічні захворювання нирок зі ШКФ менше 15 мл/(хв·1,73 м²) та тяжкі супутні захворювання, які могли суттєво погіршити перебіг ГДСН.

Хворих розділили на дві групи залежно від ШКФ при госпіталізації: перша група — 61 хворий із ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²), тобто зі значно зниженою, що може свідчити про ХХН навіть за відсутності даних попереднього обстеження [31, 32], друга група — 46 хворих із ШКФ 60 мл/(хв·1,73 м²) і більше, тобто з відносно збереженою ШКФ. Клінічну характеристику пацієнтів наведено в табл. 1.

Обстеження всіх 107 пацієнтів передбачало ЕКГ у 12 відведеннях у динаміці, ультразвукове дослідження серця, рентгенографію органів грудної

Т а б л и ц я 1

Клінічна характеристика та лікування в стаціонарі пацієнтів двох груп

Показник	ШКФ < 60 мл/ (хв·1,73 м ²)	ШКФ ≥ 60 мл/ (хв·1,73 м ²)
Кількість пацієнтів	61 (57%)	46 (43%)*
Вік, роки	64,8 ± 2,7	55,3 ± 2,3*
Чоловіки	48 (78,7%)	29 (63,0%)
АГ	53 (86,9%)	25 (54,3%)*
ЦД	20 (32,8%)	7 (15,2%)**
ДКМП	16 (24,6%)	13 (23,9%)
ГІМ в анамнезі	43 (70,5%)	29 (63,0%)
III ФК за NYHA	25 (41,0%)	42 (91,3%)*
IV ФК за NYHA	36 (59,0%)	4 (8,7%)*
Середній ФК	3,59 ± 0,23	3,08 ± 0,18*
ФВ ЛПШ менше 45%	54 (88,5%)	29 (63,0%)*
ФВ ЛПШ, %	33,2 ± 1,4	40,1 ± 1,7*
Задихка у стані спокою	59 (96,7%)	42 (91,3%)
Ортопноє	58 (95,1%)	33 (71,7%)*
Хрипи < 1/4 легеневих полів	20 (32,8%)	11 (23,9%)
Хрипи > 1/4 легеневих полів	40 (65,6%)	19 (41,3%)*
Периферичні набряки	57 (93,4%)	29 (63,0%)*
Печінка більше 3 см	48 (78,7%)	27 (58,7%)*
Набухання шийних вен	59 (96,7%)	34 (73,9%)*
Асцит	15 (24,6%)	4 (8,7%)*
Гідроторакс	20 (32,8%)	5 (10,9%)*
Фуросемід	61 (100,0%)	46 (100,0%)
Фуросемід, сумарна доза за 5 діб, мг	397 ± 23	306 ± 19*
Нітрати внутрішньовенно	61 (100,0%)	46 (100,0%)
Безперервна інфузія нітратів ≥ 3 діб	28 (45,9%)	15 (32,6%)
ІАПФ	51 (83,6%)	38 (82,6%)
БРА	5 (8,2%)	4 (8,7%)
β-Адреноблокатори	48 (78,7%)	40 (87,0%)
Верошпірон	35 (57,4%)	37 (80,4%)*
Ацетилсаліцилова кислота	36 (59,0%)	27 (58,7%)
Низькомолекулярні гепарини	38 (62,3%)	27 (58,7%)
Тривалість госпітального періоду, доби	14,9 ± 0,9	11,7 ± 0,7*

Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$.

Різниця щодо пацієнтів зі ШКФ < 60 мл/(хв·1,73 м²) статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,05$.

ГІМ – гострий інфаркт міокарда;

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту;

БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

порожнини за показаннями і стандартні загальноклінічні та біохімічні лабораторні аналізи. ШКФ оцінювали за формулою СКД-EPI, враховуючи вік, стать, расу та рівень креатиніну в сироватці крові [20]. Функціональний клас (ФК) СН визначали за класифікацією NYHA (New York Heart Association) [35]. У всіх пацієнтів на першу, третю, п'яту добу госпіталізації (D1, D3, D5) і на день виписування (Двип) оцінювали клінічні показники конгестії. Зокрема, визначали ступінь вираження задихки за шкалою Borg [3]. Для комплексної оцінки ступеня вираження клінічної конгестії використовували: а) ортопноє-набряковий індекс за A. Lala як суму балів ортопноє (використання двох і більше подушок – 2 бали, менше двох подушок – 0 балів) та периферичних набряків (виражені – 2 бали, помірні – 1 бал, сліди – 0 балів) [18]; б) модифікований індекс клінічної конгестії за M. Gheorghiadu як суму таких показників: набухання шийних вен (від -1 до +3 балів), ортопноє (від 0 до +3 балів), гепатомегалія (від -1 до +3 балів), рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (від 0 до +3 балів), набряки (від 0 до +3 балів) та проба із шестихвилинною ходьбою (від 0 до +3 балів) [13]. У ці періоди реєстрували й аналізували частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск, масу тіла, добовий діурез на D1, D3 та D5. За допомогою ультразвукового дослідження з використанням тканинної доплерографії в імпульсно-хвильовому режимі визначали швидкість раннього діастолічного потоку E, пікову швидкість руху фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів у першу фазу діастолі E' та їх співвідношення – E/E' як показник кінцеводіастолічного тиску в ЛПШ.

Гостре пошкодження нирок (ГПН) визначали за критеріями AKIN як підвищення рівня креатиніну в сироватці крові через 48 год після першого визначення при госпіталізації $\geq 25,6$ мкмоль/л [25].

У 67 пацієнтів шляхом імуноферментного аналізу визначали вміст у сироватці крові NT-proBNP та ліпокаліну, асоційованого із желатиназою нейтрофілів (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), як показники пошкодження ниркових каналців [15, 16].

Статистичний аналіз результатів здійснювали з використанням Microsoft Excel та SPSS 12.0. Статистичну значущість розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв: для пов'язаних сукупностей – критерію Вілкоксона, для незалежних – Манна – Уїтні. Статистичну значущість відмінностей частот ознак визначали за допомогою альтернативного варіювання.

Результати

Пацієнти зі зниженою ШКФ були статистично значуще старшими, ніж пацієнти зі збереженою

ШКФ ($64,8 \pm 2,72$) року порівняно з ($55,3 \pm 2,32$) року; $p < 0,01$) і відрізнялися більшою частотою АГ (86,9% порівняно з 54,3%; $p < 0,01$), ЦД (32,8% порівняно з 15,2%; $p < 0,05$), зниженням ФВ ЛШ менше 45% (88,5% порівняно з 63,0%; $p < 0,01$) (див. табл. 1). Більший ступінь вираження СН за класами NYHA із переважанням IV ФК у хворих цієї групи асоціювався з більшим ступенем вираження клінічних виявів конгестії — задишки за шкалою Borg, ортопноє-набрякового індексу Lala і модифікованого індексу конгестії Gheorghiadu (усі $p < 0,05$), а також підвищенням E/E' на 23,5% і рівня NT-proBNP — на 22,5% ($p < 0,01$) (табл. 2).

Аналіз лікування в стаціонарі показав, що хворі досліджуваних груп отримували зіставну терапію петльовими діуретиками, нітрогліцерином, ІАПФ, БРА, β -адреноблокаторами, ацетилсаліциловою кислотою та низькомолекулярними гепаринами (див. табл. 1). Пацієнти в групі зі зниженою ШКФ статистично значуще рідше отримували антагоністи альдостерону в недіуретичній дозі ($p < 0,01$).

Серед хворих із ШКФ при госпіталізації менше 60 мл/(хв·1,73 м²) померли у стаціонарі 5 (8,2%) осіб, а серед хворих із вищою ШКФ — 1 (2,2%) ($p > 0,05$). Середня тривалість стаціонарного лікування становила ($14,9 \pm 0,9$) доби в першій групі і ($11,7 \pm 0,7$) доби у другій групі ($p < 0,01$) (див. табл. 1).

При порівнянні динаміки показників конгестії в ході лікування (див. табл. 2) відзначено їх поступове, починаючи із D3, зменшення до Dвип в обох групах ($p < 0,05-0,01$), яке, однак, менш виражене в пацієнтів з вихідною ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²), унаслідок чого на час виписування пацієнти першої групи відрізнялися більшою вираженістю залишкової конгестії, ніж хворі другої групи. Так, ступінь вираження задишки за шкалою Borg у цих групах зменшився відповідно на 50 і 74% (обидва $p < 0,01$), E/E' — на 24 і 38% (обидва $p < 0,01$), модифікований індекс конгестії — на 65 і 101% (обидва $p < 0,01$). У той час як рівень NT-proBNP у хворих з відносно збереженою ШКФ на D3 знизився на 25% від вихідного ($p < 0,01$), у групі хворих із ХХН він не змінився, а на час виписування цей показник у першій групі залишався на 37% ($p < 0,05$) вищим, ніж у хворих другої групи, тимчасом як при надходженні він був вищим на 28% ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки середніх значень ШКФ в обох групах показав, що до D3 вона зменшувалася порівняно з вихідною, причому в групі із ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²) істотніше, ніж у групі із ШКФ 60 мл/(хв·1,73 м²) і більше (на 26% ($p < 0,05$) та 10% ($p < 0,05$) відповідно). Однак на час виписування в обох групах середні величини цього показника суттєво зростали порівняно із D1, відповідно на 35 і 15% ($p < 0,05-0,01$). Аналіз індивідуальної ШКФ продемонстрував її зростання на 20%

і більше від вихідного рівня на час виписування у 8,2% хворих із ХХН і у 10,9% хворих із ШКФ 60 мл/(хв·1,73 м²) і більше, а зниження на 20% і більше — відповідно у 9,8 і 4,3% (усі $p > 0,05$).

ГПН за критеріями AKIN у першій групі виникло у 18 (29,5%) пацієнтів, а в другій групі — в 11 (23,9%) ($p > 0,05$). Це супроводжувалося підвищенням рівня NGAL у плазмі крові у хворих першої групи на D3 порівняно із D1 на 12% ($p < 0,01$) за відсутності його змін у другій групі із подальшим зниженням на Dвип в обох групах ($p < 0,01$). Однак як у D1, так і в Dвип у групі із ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²) порівняно з групою зі збереженою ШКФ рівень NGAL був вищим на 36,5 і 18,6% відповідно ($p < 0,01$).

Обговорення

Результати нашого дослідження показали, що виражена дисфункція нирок із ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²) трапляється більш ніж у половини хворих із ХСН, яких госпіталізують до стаціонару з приводу ГДСН, що відповідає даним міжнародних реєстрів [6, 11, 12, 17]. Її патогенез, імовірно, пов'язаний з деякими чинниками. У дослідженнях, незважаючи на відсутність даних щодо сталості зниження ШКФ, ідеться насамперед про ХХН [31, 32]. На користь цього свідчить асоціація з більшим віком і більшою, ніж у хворих зі збереженою ШКФ, частотою АГ та ЦД, що встановили і ми, і деякі інші автори. Однак за відсутності клінічно значущої супутньої нефрологічної патології, тяжкого ускладненого ЦД і будь-яких тяжких супутніх захворювань узагалі, а також при середньому віці хворих 64 роки віднести таку імовірну ХХН лише на рахунок коморбідності і втрати нефронів навряд чи можливо. Тому внесок незворотного пошкодження нирок унаслідок хронічної гіперперфузії і підвищення тиску у венах, зумовлених ХСН, тобто так званого кардіоренального синдрому другого типу або вазомоторної нефропатії [21], у патогенез ХХН у таких пацієнтів здається цілком імовірним. У хворих із ГДСН виникає питання про можливість додаткового, більше або менше вираженого, гострого або підгострого зниження функції нирок перед госпіталізацією внаслідок погіршення гемодинаміки в умовах декомпенсації СН. Такий стан визначають як кардіоренальний синдром першого типу [21, 24]. Його наслідок, зокрема, можна підозрювати у випадках суттєвого підвищення ШКФ, наприклад, на 20% і більше від даних при госпіталізації, після ефективної деконгестії перед виписуванням, що виявлено у 8,2% наших пацієнтів із ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²) і у 23,9% пацієнтів із ШКФ 60 мл/(хв·1,73 м²) і більше. В обох групах ШКФ суттєво підвищилася перед виписуванням, причому в першій групі значно більше, ніж у другій

Т а б л и ц я 2

Динаміка клінічних і гемодинамічних показників конгестії у хворих обох груп (M ± m)

Показник	D1	D2	D3	D5	Двип
ШКФ < 60 мл/(хв·1,73 м²) (n = 61)					
Задишка, бали	9,1 ± 0,47	8,7 ± 0,27	7,9 ± 0,33*	6,7 ± 0,25**	4,6 ± 0,16**
ЧСС, за 1 хв	101,1 ± 4,5	94,8 ± 3,6*	86,4 ± 3,2**	81,1 ± 2,9**	75,9 ± 2,9**
САТ, мм рт. ст.	124,7 ± 4,3	114,1 ± 4,3*	108,1 ± 4,1**	108,5 ± 4,1**	111,7 ± 4,4**
ДАТ, мм рт. ст.	78,4 ± 2,8	75,8 ± 2,8	74,7 ± 2,7*	72,8 ± 2,7**	72,5 ± 2,5**
NT-proBNP, пг/мл	1404 ± 309	—	1267 ± 223	—	979 ± 189**
Е/Е'	22,5 ± 1,2	—	20,1 ± 1,07*	—	18,1 ± 0,88**
ШКФ, мл/хв	43,5 ± 3,3	—	32,2 ± 3,2**	—	58,8 ± 3,5**
NGAL, нг/мл	145,2 ± 19,8	—	162 ± 22,6**	—	102,2 ± 14,5**
Індекс конгестії Gheorghide, бали	16,9 ± 0,67	—	14,7 ± 0,54**	—	10,2 ± 0,43**
Ортопноє-набряковий індекс Lala, бали	3,93 ± 0,121	—	3,72 ± 0,11**	—	2,82 ± 0,09**
Маса тіла, кг	85,6 ± 2,1	84,1 ± 1,8	82,3 ± 1,8*	81,4 ± 1,8**	81,1 ± 1,8**
Добовий діурез, мл	2522 ± 117	2889 ± 142**	2816 ± 141**	2590 ± 147**	1422 ± 92**
ШКФ > 60 мл/(хв·1,73 м²) (n = 46)					
Задишка, бали	7,2 ± 0,44 [#]	5,5 ± 0,28 ^{###}	4,2 ± 0,18 ^{####}	2,8 ± 0,14 ^{#####}	1,9 ± 0,11 ^{#####}
ЧСС, за 1 хв	96,4 ± 4,1	91,1 ± 3,2*	83,8 ± 3,0**	77,2 ± 2,7**	74,7 ± 2,7**
САТ, мм рт. ст.	125,5 ± 4,2	118,2 ± 4,0**	117,2 ± 4,0**	114,5 ± 3,8**	116,4 ± 3,8**
ДАТ, мм рт. ст.	80,1 ± 2,7	78,9 ± 2,5**	76,9 ± 2,5 ^{###}	76,1 ± 2,4 ^{####}	75,1 ± 2,4**
NT-proBNP, пг/мл	1088 ± 228 [#]	—	810 ± 201 ^{####}	—	705 ± 178 ^{###}
Е/Е'	17,2 ± 1,1 [#]	—	14,5 ± 1,05 ^{####}	—	12,4 ± 0,77 ^{#####}
ШКФ, мл/хв	72,8 ± 4,3 [#]	—	68,5 ± 2,9 ^{###}	—	85,8 ± 4,9 ^{####}
NGAL, нг/мл	92,3 ± 15,1 [#]	—	95,4 ± 18,4 [#]	—	83,4 ± 12,6 ^{####}
Індекс конгестії Gheorghide, бали	14,4 ± 0,62 [#]	—	10,1 ± 0,45 ^{####}	—	7,1 ± 0,28 ^{#####}
Ортопноє-набряковий індекс Lala, бали	3,17 ± 0,11 [#]	—	2,53 ± 0,07 ^{####}	—	1,91 ± 0,06 ^{#####}
Маса тіла, кг	85,3 ± 2,0	83,0 ± 1,8	79,9 ± 1,7 ^{###}	78,1 ± 1,7 ^{###}	77,9 ± 1,7 ^{###}
Добовий діурез, мл	2411 ± 122	3480 ± 144 ^{####}	3772 ± 127 ^{####}	3633 ± 145 ^{####}	1910 ± 74 ^{#####}

Різниця щодо даних при госпіталізації статистично значуща: * p < 0,05, ** p < 0,01.

Різниця щодо пацієнтів зі ШКФ < 60 мл/(хв·1,73 м²) статистично значуща: # p < 0,05, ## p < 0,01.

САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень.

(38 і 20 % відповідно). На можливість додаткового пошкодження нирок, пов'язаного із ГДСН, може певною мірою вказувати підвищення рівня NGAL як маркера тубулярного некрозу [15, 16] при надходженні порівняно з даними при виписуванні після активної деконгестії, коли можна думати про повернення до сталого стану. За нашими даними, у групі хворих із вихідною ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²) і ймовірною ХХН така різниця становила 42 % (p < 0,01), а у хворих із вихідною ШКФ 60 мл/(хв·1,73 м²) і більше – лише 10 % (p < 0,05). У літературі є поодинокі дані щодо підвищення рівня NGAL у хворих із ХСН і його зв'язку з погіршенням прогнозу. Підвищений рівень NGAL при ГДСН при одноразовому вимірюванні не обов'язково вказує на ГПН, однак динаміку цього показника в ході деконгестії у хворих із ГДСН з урахуванням вихідної ШКФ ми дослідили вперше.

Наше дослідження вперше продемонструвало зв'язок ХХН у хворих із ГДСН із більшим ступенем вираження як окремих симптомів (задишка), так і ознак конгестії (див. табл. 1) та їхніх інтегральних індексів за Lala і Gheorghide. Це асоціювалося з більшим ступенем вираження кількісних показників гемодинамічної конгестії – Е/Е' (на 30%; p < 0,01) та NT-proBNP (на 28%; p < 0,05). Слід зауважити, що, крім ХХН, цьому сприяли більша частота серед хворих із ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²) пацієнтів зі зниженою ФВ ЛПШ (88,5% порівняно з 63,0%) і нижчий середній рівень цього показника (на 18%; p < 0,01), ніж у хворих зі збереженою ШКФ.

Під час аналізу лікування хворих обох груп виявлено різницю у прийомі лише антагоністів альдостерону, що можна пояснити підвищеним ризиком побічних ефектів цієї групи препаратів при ХХН, зокрема гіперкаліємії.

За відсутності статистично значущої різниці в госпітальній летальності в групах, що певною мірою могло бути зумовлене малою чисельністю груп, ХХН у пацієнтів із ГДСН асоціювалася з меншою ефективністю деконгестії за інтегральними клінічними й гемодинамічними (E/E' , NT-proBNP) показниками (див. табл. 2). Імовірно, певною мірою це пов'язано з більшим ступенем вираження конгестії на початку лікування і свідчить про важливість застосування до цієї категорії хворих інтенсивнішої терапії, зокрема шляхом ширшого використання добової інфузії нітратів, вищих доз петльових діуретиків, а в частині випадків — комбінованої діуретичної терапії та ультрафільтрації. Важливість такого підходу зумовлена суттєвим негативним прогностичним значенням залишкової конгестії при виписуванні хворих з ГДСН зі стаціонару, що встановлено в низці досліджень [6, 13]. Водночас такого диференційованого підходу до лікування хворих з ГДСН в сучасних рекомендаціях бракує.

Негативний вплив ХХН на перебіг ГДСН і ХСН, імовірно, зумовлений перш за все значнішою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і симпатoadреналової системи (САС), що призводить до затримки Na^+ та води й посилює конгестію. Певний внесок може робити й супутня активація САС із посиленням вазоконстрикції вен органів черевної порожнини, що збільшує ефективний об'єм крові, яка циркулює, без її додаткової затримки нирками [23]. Саме цьому механізму належить ключова роль у ГДСН, оскільки в багатьох хворих маса тіла не збільшується.

Водночас активація РААС може зумовлювати пряме пошкодження кардіоміоцитів, міокардіальний фіброз і поглиблення ремоделювання серця [27] і, як наслідок, посилювати порушення систолічної та діастолічної функції серця.

Привертає увагу різниця в динаміці рівня NGAL у ході деконгестії у двох групах хворих. У хворих із ХХН рівень NGAL підвищився на 11,7% на D3 порівняно з D1 ($p < 0,01$), а в пацієнтів без ХХН він

залишився без змін. Можна припустити, що в частині хворих із ХХН активна деконгестія із транзитним погіршенням ниркового кровообігу викликала гостре пошкодження нирок [30, 33]. Є поодинокі дані, що ГПН у ході лікування ГДСН погіршує прогноз цих хворих саме за наявності ХХН із вихідною ШКФ менше $60 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ [32]. Це обґрунтовує доцільність розробки спеціальних методик деконгестії в цієї вразливої категорії хворих, які б забезпечували високий клінічний ефект разом із безпекою щодо ГПН.

Висновки

У «теплих і вологих» пацієнтів з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю хронічна хвороба нирок (швидкість клубочкової фільтрації менше $60 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$) спостерігається в 57% випадків і асоціюється з більшим ступенем вираження клінічних ознак конгестії (на 17% за індексом Gheorghade) і її кардіодинамічних показників — E/E' (на 30%) та NT-proBNP (на 28%) як на час госпіталізації, так і на час виписування (відповідно на 24, 45 і 38,8%), незважаючи на більшу сумарну дозу фуросеміду за перші 5 діб (на 30%), а також підвищеним рівнем маркера тубулярного некрозу — NGAL — порівняно з пацієнтами зі швидкістю клубочкової фільтрації $60 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ і більше в першу добу та в день виписування (відповідно на 36,5 і 18,6%).

Загальноприйнята деконгестивна терапія внутрішньовенно діуретиками й нітратами у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю із хронічною хворобою нирок супроводжувалася більш вираженим, ніж за відсутності хронічної ниркової хвороби, транзитним зниженням швидкості клубочкової фільтрації на третю добу (на 26 і 10% відповідно) і підвищенням NGAL на 12% лише в пацієнтів за наявності хронічної хвороби нирок, імовірно, унаслідок гострого пошкодження нирок.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — К. А., І. Г., А. Б.;

збір матеріалу — Г. М., А. С., Н. М., Ю. С., І. П., І. К., О. Х., Н. К., О. В., К. Ч.;

обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту — І. Г., А. Б., П. Л.; редагування тексту — К. А., І. Г., А. Б.

Література

1. Adams K. F., Jr, Fonarow G. C., Emerman C. L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149. — P. 209–216.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics 2007 Update // Dallas, TX. — American Heart Association. — 2007.
3. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion // *Med. Sci. Sports Exercise.* — 1982. — Vol. 14. — P. 377–381.
4. Brisco M. A., Testani M. Novel Renal Biomarkers to Assess Cardio-renal Syndrome // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2014. — Vol. 11 (4). — P. 485–499.
5. Cleland J. G., Swedberg K., Cohen-Solal A. et al. The Euro Heart Failure Survey of the EUROHEART survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: the Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York // *Eur. J. Heart Fail.* — 2000. — Vol. 2. — P. 123–132.
6. Cleland J. G., Swedberg K., Follath F. et al. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society

- of Cardiology: The Euro- Heart Failure survey program—A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 442–463.
7. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35 (3). — P. 681–689.
 8. Farmakis D., Parissis J., Lekakis J., Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2015. — Vol. 68. — P. 245–248.
 9. Felker M., O'Connor C.M., Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? // *Circ. Heart Fail.* — 2009. — Vol. 2 (1). — P. 56–62.
 10. Fonarow G.C. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure // *Rev. Cardiovasc. Med.* — 2003. — Vol. 4 (suppl. 7). — P. 21–30.
 11. Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M. et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals: Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: Results of the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF) // *Arch. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 167. — P. 1493–1502.
 12. Gandhi S.K., Powers J.C., Nomier A.M. et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 17–22.
 13. Gheorghiadu M., Follath F., Ponikowski P. et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine // *Eur. J. Heart Fail.* — 2010. — Vol. 12. — P. 423–433.
 14. Gheorghiadu M., Zannad F., Sopko G. et al. Acute heart failure syndromes // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 3958–3968.
 15. Haase M., Devarajan P., Haase-Fielitz A. et al. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury: A Multicenter Pooled Analysis of Prospective Studies // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 57. — P. 1752–1761.
 16. Haase-Fielitz A., Haase M., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status // *Ann. Clin. Biochem.* — 2014. — Vol. 51. — P. 335–351.
 17. Heywood J.T., Fonarow G.C., Costanzo M.R. et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators: High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A report from the ADHERE database // *J. Card. Fail.* — 2007. — Vol. 13. — P. 422–430.
 18. Lala A., McNulty S.E., Mentz R.J. et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF) // *Circ. Heart Fail.* — 2015. — Vol. 8 (4). — P. 741–748.
 19. Leithe M.E., Margorien R.D., Hermiller J.B. et al. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure // *Circulation.* — 1984. — Vol. 69. — P. 57–64.
 20. Levey A.S., Stevens L.A. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150. — P. 604–612.
 21. Liu P.P. Cardiorenal syndrome in heart failure: A cardiologist's perspective // *Can. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 24 (suppl. B). — P. 25–29.
 22. Ljungman S., Laragh J.H., Cody R.J. Role of the kidney in congestive heart failure: relationship of cardiac index to kidney function // *Drugs.* — 1990. — Vol. 39 (4). — P. 10–21.
 23. Marti C.N., Georgiopoulou V.V., Kalogeropoulos A.P. Acute heart failure: patient characteristics and pathophysiology // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2013. — Vol. 10 (4). — P. 427–33.
 24. McCullough P.A., Ahmad A. Cardiorenal syndromes // *World J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 26. — P. 1–9.
 25. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit. Care.* — 2007. — Vol. 11. — P. 31.
 26. Mentz R.J., Kjeldsen K., Rossi G.P. et al. Decongestion in acute heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* — 2014. — Vol. 16 (5). — P. 471–482.
 27. Milo-Cotter O., Adams K.F., O'Connor C.M. et al. Acute heart failure associated with high admission blood pressure — a distinct vascular disorder? // *Eur. J. Heart Fail.* — 2007. — Vol. 9. — P. 178–183.
 28. Molitch M.E., Adler A.I., Flyvbjerg A. et al. Diabetic kidney disease — A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* — 2015. — Vol. 87 (1). — P. 20–30.
 29. Nieminen M.S., Harjola V.P. Definition and epidemiology of acute heart failure syndromes // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96 (6A). — P. 5–10.
 30. Palazzuoli A., Ruocco G., Ronco C., McCullough P.A. Loop diuretics in acute heart failure: beyond the decongestive relief for the kidney // *Critical Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 296.
 31. Qiugen Zhou, Chunmei Zhao, Di Xie. et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes // *BMC Nephrology.* — 2012. — Vol. 13. — P. 51.
 32. Reid R., Ezekowitz J.A., Brown P.M. et al. The prognostic importance of changes in renal function during treatment for acute heart failure depends on admission renal function // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10 (9).
 33. Sarnak M.J. A Patient with heart failure and worsening kidney function // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2014. — Vol. 9 (10). — P. 1790–1798.
 34. Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J. More 'malignant' than cancer? 5-year survival following a first admission with heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* — 2001. — Vol. 3. — P. 315–322.
 35. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. — 9th ed. — Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994. — P. 253–256.
 36. Zannad F., Mebazaa A., Juillière Y. et al. EFICA Investigators. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study // *Eur. J. Heart Fail.* — 2006. — Vol. 8 (7). — P. 697–705.

Связь нарушения функции почек у больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью с определением клинической и гемодинамической конгестии при помощи маркеров острого повреждения почек и эффективность деконгестивной терапии

**Е. Н. Амосова¹, И. И. Горда¹, А. Б. Безродный¹, Г. В. Мостбауэр¹, А. В. Саблин²,
Н. В. Мельниченко², Ю. А. Сыченко¹, И. В. Прудкий¹, И. С. Ковалёва¹, Е. В. Ходаковская¹,
П. А. Лазарев¹, Н. А. Кононенко², О. В. Василенко¹, Е. И. Черняева¹**

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

²Александровская клиническая больница города Киева

Цель работы — определить связь дисфункции почек с выраженностью клинических и гемодинамических признаков конгестии маркерами острого повреждения почек (ОПН) и эффективность деконгестии у больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН).

Матеріали і методи. В проспективне дослідження включено 107 «теплых і влжних» больних с ОДСН в візасті от 38 до 85 лет (середній візаст (65,7 ± 2,2) года), в том числі 78 (70,1 %) мужічн, которіе были послідователно госпіталізірованы в кардіологіческіе отделе́ния Александровско́й клініческо́й больніці г. Києва в теченіе 2013—2014 гг. Больные были разделены на две группы в зависимости от скорости клубочковой фільтраціи (СКФ) при госпіталізації: менше 60 мл/(мін · 1,73 м²), то єсть со значітельно снжіжено́й, і 60 і более мл/(мін · 1,73 м²), то єсть с отностелно сохранны́й СКФ.

Результаты і обсужденіе. В группе со снжіжено́й СКФ паціенты были статістическіе значімо старше ((64,8 ± 2,72) і (55,3 ± 2,32) года соответствено; p < 0,01) і отлічались болше́й частотой артеріальной гіпертензіи (86,9 і 54,3 %; p < 0,01), сахарного діабета (32,8 і 15,2 %; p < 0,05), снжіженіем фракціи выброса менее 45 % (88,5 і 63,0 % соответствено; p < 0,01). Средня́ длітельность стаціонарного леченія сосавіла (14,9 ± 0,9) суток в группе больных с СКФ менше 60 мл/(мін · 1,73 м²) і (11,7 ± 0,7) суток у паціентов со СКФ 60 і более мл/(ч · 1,73 м²) (p < 0,01). Большая выраженность СН по классам NYHA с преобладаніем IV функционального класса у больных этой группы ассоціировалась с болше́й выраженностью клініческіх проявленій конгестіи — одышки по шкале Borg, ортопноэ-отечного індекса Lala і модіфіцірованно-го індекса конгестіи Gheorghiadе (все p < 0,05), а также повышеніем E/E' на 23,5 % і NT-proBNP — на 22,5 % (p < 0,01).

Выводы. У «теплых і влжных» паціентов с ОДСН хроническая болезнь почек (ХБП) наблодається в 57 % случаев і ассоціруется с болше́й выраженностью клініческіх прізнаков конгестіи. Общепрінятая деконгестівная терапия діуретікамі і нітратамі у больных с ОДСН і ХБП соспровождалась более выраженным, чем при отсу́тствіи ХБП, преходящім снжіженіем СКФ на третью суткі госпіталізації і повышеніем NGAL только у паціентов при наліччіи ХБП, вероятно, вследствие острого поврежденія почек.

Ключевые слова: острое поврежденіе почек, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ліпокалін, ассоціированный с желатіназой нейтрофілов (NGAL), деконгестія і скорость клубочковой фільтраціи.

Relationship of renal dysfunction in patients with acute decompensated heart failure with clinical and hemodynamic congestion assessment by markers of acute renal damage and efficacy of decongestive therapy

K. M. Amosova¹, I. I. Gorda¹, A. B. Bezrodnyi¹, G. V. Mostbauer¹, A. V. Sablin²,
N. V. Melnychenko², Yu. O. Sychenko¹, I. V. Prudkiy¹, I. S. Kovalyova¹, O. V. Khodakivska¹,
P. O. Lazarev¹, N. O. Kononenko², O. V. Vasylenko¹, K. I. Chernyaeva¹

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

The aim — to determine the relationship of renal dysfunction with the severity of clinical and hemodynamic signs of congestion by means of markers of acute renal damage (ARD) and the effectiveness of decongestion in patients with acute decompensated heart failure (ADHF).

Materials and methods. The prospective study involved 107 «warm and wet» patients with ADHF aged 38 to 85 years (mean age (65.7 ± 2.2) years), including 78 (70.1 %) men who were consecutively hospitalized in the cardiological department of Oleksandrivska Clinical Hospital in Kyiv in 2013—2014. Patients were divided into two groups depending on glomerular filtration rate (GFR) at admission: less than 60 ml/(hr · 1.73 m²), that is, significantly reduced GFR, and 60 ml/(hr · 1.73 m²) and more, that is, relatively preserved GFR.

Results and discussion. In the group with decreased GFR, the patients were significantly older (64.8 ± 2.72) vs. (55.3 ± 2.32) years, respectively, p < 0.01) and had a greater incidence of arterial hypertension (86.9 % vs. 54.3 % p < 0.01), diabetes (32.8 % vs. 15.2 %, p < 0.05), decrease in EF < 45 % (88.5 % vs. 63.0 %, respectively, p < 0.01). The mean time of inpatient treatment was (14.9 ± 0.9) days in the group with GFR < 60 ml/(hr · 1.73 m²), and (11.7 ± 0.7) days in the group with GFR ≥ 60 ml/(hr · 1.73 m²), (p < 0.01). High severity of heart failure by NYHA and predominance of IV functional class in patients of this group were associated with a greater severity of clinical manifestations of congestion — dyspnea on the Borg scale, Lala ortho-edema index and modified Gheorghiadе congestion index (all p < 0.05), and an increase in E/E' by 23.5 % and NT-proBNP — by 22.5 % (p < 0.01).

Conclusions. In «warm and wet» patients with ADHF, chronic kidney disease (CKD) was observed in 57 % of cases and was associated with a greater expression of clinical signs of congestion. Conventional decongestive therapy with diuretics and nitrates for ADHF with CKD was accompanied by a more pronounced decrease in GFR on day 3 of hospitalization and an increase in NGAL only in patients with CKD, probably, resulting from their acute damage.

Key words: acute renal damage, acute decompensated heart failure, lipocalin, gelatinase-associated neutrophils (NGAL), decongestion and glomerular filtration rate.