

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Погіршення функції нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності: зміна парадигм



К. М. Амосова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Актуальність проблеми гострої декомпенсованої серцевої недостатності (ГДСН) зумовлена її поширеністю, несприятливим прогнозом і значним погіршенням якості життя. Це найчастіша причина госпіталізації осіб віком понад 65 років [29]. Госпітальна летальність таких хворих варіює від 5 до 15 %, смертність протягом 6–12 міс після виписування становить 10–30 %, а частота повторних госпіталізацій у цей період унаслідок рецидивів декомпенсації перевищує 33 % [21, 46].

Більшість пацієнтів з ГДСН має так званий теплий та вологий клініко-гемодинамічний варіант, який характеризується венозним застоєм без ознак системної гіперперфузії. Основою їхнього лікування є антиконгестивна терапія діуретиками і вазодилататорами, які в настанові Європейського товариства кардіологів (2016 р.) мають статус рекомендацій класу *Ib*, *C* і *IIa*, *B* відповідно.

Низка досліджень останніх років показали, що більше ніж у 50 % пацієнтів при виписуванні зі стаціонару залишаються більше або менше виражені клінічні ознаки конгестії, і вираженість цих ознак тісно корелює з ризиком смерті та повторних госпіталізацій у найближчі 3–12 міс [11, 33, 35, 40, 54]. Це зумовлює актуальність підвищення ефективності деконгестивної терапії як терапев-

тичної мети. Вирішенню цього завдання присвячена низка проспективних досліджень, виконаних останніми роками, але жодне з них не продемонструвало суттєвих успіхів.

Разом з тим з'явилося доволі багато нових даних про потенційні ризики деконгестії, перш за все щодо погіршення функції нирок і їх ураження.

Дисфункція нирок — один із найпоширеніших коморбідних станів, що супроводжує серцеву недостатність (СН), як хронічну (ХСН), так і гостру. Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до менше 60 мл/хв у госпіталізованих з приводу ГДСН пацієнтів становить 30–67 % [10, 30, 45]. За нашими даними, ШКФ нижче 60 мл/(хв · 1,73 м²) визначали у 57 % хворих, госпіталізованих з «вологим і теплим» варіантом ГДСН. Таке зниження ШКФ зазвичай пов'язують із хронічним захворюванням нирок (ХЗН) унаслідок артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, атеросклерозу, а також втрати нефронів з віком та в умовах хронічної гіперперфузії, спричиненої властивою ХСН нейрогуморальною активацією, — так званої вазомоторної нефропатії [50]. Для позначення останньої консенсусом Acute Dialysis Quality Initiative запропонований термін «хронічний кардіоренальний синдром (КРС)», або «КРС 2-го типу» [50] (табл. 1).

Негативні прогностичні наслідки ХЗН за даними ШКФ при надходженні встановлені як за хронічної, так і за гострої СН [15, 28].

Останніми роками увагу дослідників привертає поширеність погіршення функції нирок, яке доволі часто виникає у гемодинамічно стабільних хворих з ГДСН як за відсутності ХЗН, так і за його наяв-

Стаття надійшла до редакції 1 вересня 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, 2017

Т а б л и ц я 1

Класифікація кардіоренального синдрому згідно з консенсусом Acute Dialysis Quality Initiative [50]

| Тип | Назва | Визначення | Механізм |
|-----|-----------------------------------|--|---|
| 1 | Гострий КРС | Гостра СН → ГПН | Гостре зниження серцевого викиду → гостра гіперперфузія нирок |
| 2 | Хронічний КРС | ХСН → ХЗП | Хронічне підвищення РААС та САС → хронічна гіперперфузія нирок |
| 3 | Гострий ренокардіальний синдром | ГПН → ГСН | Уремія → зниження скоротливості → перевантаження об'ємом → набряк легень → підвищення K^+ → порушення ритму і провідності |
| 4 | Хронічний ренокардіальний синдром | ХЗП → кардіоміопатія | Гіпертрофія ЛШ → діастолічна СН → коронарна хвороба серця |
| 5 | Вторинний КРС | ХСН та ХЗН внаслідок системних захворювань | Цукровий діабет, амілоїдоз, васкуліти, некардіогенний шок |

ГПН – гостре пошкодження нирок; ГСН – гостра серцева недостатність; ЛШ – лівий шлуночок; РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; САС – симпатoadреналаова система; ХЗН – хронічне захворювання нирок.

ності, й асоціюється із погіршенням як найближчого, так і віддаленого прогнозу [7, 9, 13, 32].

У 2002 р. S. Gottlieb та співавт. уперше запропонували як критерій оцінки погіршення функції нирок у пацієнтів з ГДСН збільшення в сироватці крові рівня креатиніну на 26,4 мкмоль/л і більше від його вихідного рівня як чутливий і специфічний предиктор підвищення ризику смерті та подовженого терміну стаціонарного лікування [25].

За даними метааналізу результатів декількох досліджень, переважно ретроспективних, збільшення рівня креатиніну на 26,4 мкмоль/л і більше через 48 год після госпіталізації у гемодинамічно стабільних пацієнтів з ГДСН асоціювалося зі зростанням смертності на 56 % ($p < 0,001$) [52]. Таку креатинінемію автори вважали виявом гострого пошкодження нирок і використовували цей термін для її позначення. У пізнішому проспективному дослідженні 637 пацієнтів з ГДСН A. Roy та співавт. таке погіршення функції нирок супроводжувалося збільшенням сумарної частоти випадків смерті, повторної госпіталізації з приводу ГДСН і гемодіалізу протягом 30 днів після госпіталізації до 32 % порівняно з 7 % за його відсутності ($p < 0,001$), а протягом 1 року – до 67,5 % порівняно з 31 % ($p < 0,007$) [51].

Клінічна значущість підвищення рівня креатиніну в госпіталізованих пацієнтів з ГДСН знайшла відображення в класифікації КРС Acute Dialysis Quality Initiative, в якій виокремлено «гострий КРС», або «КРС 1-го типу» [50]. За даними різних авторів, частота такого гострого погіршення функції нирок становить від 16 до 58 % [7, 9, 37, 53 та ін.]. Подібна варіабельність, імовірно, певною мірою зумовлена застосуванням різних критеріїв за «межовою» величиною абсолютного підвищення в сироватці крові рівня креатиніну (у більшості на $\geq 26,5$ мкмоль/л, але іноді на $\geq 44,0$ мкмоль/л), та/або величинами його відносного підвищення (зазвичай на ≥ 25 % від вихідного рівня, але іноді на ≥ 50 %), та/або величинами відносного зниження розрахункового показника, який, крім креатиніну,

враховує вік і стать пацієнтів, – ШКФ (≥ 20 –25 %). Бракує також загальноприйнятих термінів оцінки цих змін креатиніну (зазвичай через 48 год, після госпіталізації, але іноді до виписування).

Неоднозначність критеріїв, що їх застосовують різні автори, зумовлена існуванням принаймні трьох класифікацій, запропонованих для оцінювання гострого підвищення рівня креатиніну та/або зниження ШКФ, – RIFLE [6], AKIN [39], KDIGO [31] (табл. 2). Усі вони позиціонуються як класифікації гострого пошкодження нирок, однак коректність використання саме цього терміна для позначення причини або механізму підвищення креатиніну в таких умовах викликає сумніви.

За своїм визначенням гостре пошкодження нирок передбачає ймовірні незворотні морфологічні зміни, однак їхня верифікація проблематична через відсутність загальноприйнятих критеріїв. Хоча визначення в крові та сечі як маркерів некрозу каналців таких речовин, як ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) та молекула пошкодження нирок (kidney injury molecule-1 – KIM), набуло широкого використання, загальноприйнятих критеріїв інтерпретації їхніх чисельних змін немає. Крім того, запропоновані класифікації RIFLE, AKIN, KDIGO, валідовані нефрологами переважно у пацієнтів без СН [44], а застосування запропонованих критеріїв гострого пошкодження нирок передбачає підтвердження стабільності вихідного рівня креатиніну, тобто необхідний хоча б один аналіз крові протягом попередніх місяців або нормальний рівень креатиніну на час госпіталізації з приводу ГДСН. У більшості пацієнтів з ГДСН такої інформації немає.

Виходячи із викладених обмежень в останні декілька років усе ширшого вжитку в клінічних дослідженнях і відповідних наукових публікаціях набуває термін «погіршення функції нирок» (worsening renal function, WRF), який витісняє «гостре пошкодження нирок» і зазвичай позначає підвищення рівня креатиніну на 26,5 мкмоль/л

Т а б л и ц я 2

Критерії гострого пошкодження нирок, які базуються на оцінці підвищення рівня креатиніну в сироватці крові

| Дослідження | Тривалість підвищення | Рівень підвищення | |
|--|-----------------------------|-------------------|--|
| Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), 2004 [6] | 1–7 діб, персистує > 24 год | Ризик | ≥ 1,5 разу від початкового (або ↓ ШКФ ≥ 25 %) |
| | | Пошкодження | ≥ 2,0 разу (або ↓ ШКФ ≥ 50 %) |
| | | Недостатність | ≥ 3,0 разу (або ↓ ШКФ ≥ 75 %) або ≥ 354 мкмоль/л, на ≥ 44 мкмоль/л |
| Acute Kidney Injury Network (AKIN), 2007 [39] | 48 год після госпіталізації | Стадія 1 | ≥ 26,2 мкмоль/л, або 1,5–1,9 разу від початкового |
| | | Стадія 2 | 2–2,9 разу |
| | | Стадія 3 | ≥ 3,0 разу, або ≥ 354 мкмоль/л, на ≥ 44 мкмоль/л |
| Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2008 [31] | 48 год | Стадія 1 | ≥ 1,5 разу від початкового або ≥ 26,2 мкмоль/л |
| | | Стадія 2 | ≥ 2,0 разу |
| | | Стадія 3 | ≥ 3,0 разу або ≥ 350 мкмоль/л |

і більше через через 48 год після госпіталізації порівняно з його вихідною величиною [44]. Подібний принцип підходу до термінології використаний у номенклатурі гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда (із зубцем Q або без зубця Q, замість «великовогнищцевого» і «дрібновогнищцевого») і ХСН за фракцією викиду, замість оцінки за цим показником стану систолічної функції.

Одночасно із заміною поняття «гостре пошкодження нирок» на «погіршення функції нирок» у літературі почали з'являтися результати проспективних досліджень щодо відсутності зв'язку підвищення рівня креатиніну, яке відбувається у хворих з ГДСН, зі збільшенням ризику смерті і повторних декомпенсацій [7, 12, 36, 40, 54, 59].

При цьому увагу деяких дослідників привернув зв'язок погіршення функції нирок із вираженістю деконгестії в ході лікування за даними динаміки клінічних виявів, зменшення маси тіла, а також, у частині робіт, рівня натрійуретичних пептидів у крові [7, 40, 54].

С. Davila та співавт. застосували для об'єктивізації оцінки деконгестії визначення так званої гемоконцентрації за даними збільшення рівня гемоглобіну і гематокриту в крові на час виписування [17]. Вона була у 25% із 295 пацієнтів з ГДСН, яких досліджували автори, й асоціювалася з підвищенням частоти погіршення функції нирок у 2,3 разу ($p = 0,006$), а також із використанням вищих доз діуретиків та більш значною втратою маси тіла.

D. Aronson і A. Vurget дослідили подальшу динаміку рівня креатиніну після його початкового підвищення на ≥ 44 мкмоль/л, що мало місце у 25% пацієнтів з ГДСН. У більшості з них (66%) погіршення функції нирок зберігалася до 30-ї доби, що асоціювалося із підвищенням смертності, порівняно з такою у пацієнтів зі зворотною креатинінемією [4]. Водночас остання не асоціювалася із підвищенням смертності протягом 6 міс порівняно із хворими без креатинінемії. При цьому A. Krishnamoorthy

та співавт. [34] і J. Palmer та співавт. [48] відзначили підвищення смертності протягом 3 міс в обох групах пацієнтів з ГДСН з погіршенням функції нирок, яка була вираженішою за стійкого підвищення рівня креатиніну, ніж за транзитного.

Імовірно, що погіршення функції нирок у хворих із ГДСН у ході деконгестивного лікування має декілька патофізіологічних механізмів, зокрема (1) гіперперфузія нирок унаслідок низького серцевого викиду, (2) венозний застій унаслідок об'ємного перевантаження, (3) нейрогуморальна активація, (4) неспецифічне імунне запалення, (5) пошкодження каналців, (6) гіперперфузія нирок як реакція на ефективну терапію діуретиками і, ймовірно, вазодилататорами, яка призводить до гемоконцентрації.

Традиційно гіперперфузію нирок унаслідок централізації кровотоку в умовах малого серцевого викиду вважали основним механізмом погіршення функції нирок, як зворотного, так і незворотного [22]. Останнім часом ця парадигма переглянута, оскільки в більшості таких пацієнтів із ГДСН немає суттєвої гіпотензії з клінічними ознаками гіперперфузії [1, 45, 60], а також зв'язку креатинінемії із серцевим індексом і периферичним судинним опором [42, 43]. Є дані, що нирковий кровоплин починає знижуватися лише в разі серцевого індексу менше $1,5 \text{ л}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$ [38].

Зв'язок між підвищенням центрального венозного тиску (ЦВТ) і зменшенням ниркового кровоплину і ШКФ в умовах експерименту [20] та між частотою погіршення функції нирок і рівнем ЦВТ у клінічній практиці [16, 42] свідчить про важливість венозного застою в патогенезі погіршення функції нирок при ГДСН. Це реалізується завдяки зменшенню фільтраційного тиску і ШКФ внаслідок підвищення тиску в еферентних артеріолах, а також компресії каналців і гіпоксії паренхіми нирок завдяки підвищенню інтерстиціального тиску, разом із додатковою компресією ниркових вен ззовні під час підвищення внутрішньочеревного тиску в умо-

вах системного венозного застою [3, 16, 49]. Водночас незалежний негативний вплив підвищення ЦВТ на погіршення ШКФ суттєво посилюється в умовах зниження серцевого викиду [42, 57]. Важливо підкреслити, що збільшення ЦВТ визначається не тільки і не стільки об'ємом внутрішньосудинної рідини, а здебільшого тонусом системних вен, який підвищується при нейрогуморальній активації [23]. Так, встановлено, що збільшення маси тіла передую розвитку ГДСН менш ніж у 50 % пацієнтів [8].

Властива ГДСН надмірна активація симпато-адреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (САС, РААС) зменшує ШКФ, сприяє підвищенню каналцевої реабсорбції Na^+ і води, пошкодженню паренхіми нирок шляхом активації неспецифічного імунного запалення, апоптозу, некрозу, фіброзу. Ендотеліальну дисфункцію і пошкодження клітин здатні спричинити цитокини, підвищення рівня яких у крові пацієнтів з ГДСН встановлено в низці робіт [41].

Незворотне пошкодження каналців в умовах значної і стійкої ішемії нирок є одним із основних патофізіологічних механізмів погіршення їхньої функції у хворих із ГСН, що відбувається не тільки на тлі кардіогенного шоку, а і за його відсутності. Свідченням цього вважають підвищення рівня біохімічних маркерів ураження нирок NGAL і KIM у сечі та плазмі крові пацієнтів, яке зазвичай передую збільшенню рівня креатиніну в сироватці [2, 26, 62]. У той же час менш виражене збільшення рівня цих маркерів визначається у значній частині пацієнтів з ХСН [14].

Окреме місце серед імовірних причин погіршення функції нирок у пацієнтів з ГДСН посідають побічні ефекти терапії внутрішньовенними діуретиками і периферичними вазодилататорами. В низці робіт вказано на незалежний від інших чинників зв'язок внутрішньовенного застосування петльових діуретиків пропорційно до дози з ризиком смерті та повторних госпіталізацій з приводу ГДСН [27, 58]. Однак, враховуючи зв'язок дози діуретиків із вираженістю конгестії, принаймні у частини пацієнтів, вона може бути лише маркером тяжкості ГДСН, і така терапія може сприяти підвищенню ШКФ внаслідок збільшення серцевого викиду за рахунок зменшення перевантаження серця об'ємом і зниження тиску в ниркових венах.

Водночас використання діуретиків, особливо у великих дозах, у хворих із ГДСН здатне викликати погіршення функції нирок унаслідок їхньої гіпоперфузії в ході активної деконгестії. Такий механізм імовірний при реєстрації креатинінемії та зниження ШКФ через 1–3 доби після початку внутрішньовенного лікування в стаціонарі одночасно із суттєвим зменшенням ступеня вираження системного венозного застою і його клінічних виявів. Безпосередньою причиною цього вважають різке транзиторне зниження об'єму внутрішньосудинної рідини, коли швидкість сечовиділення перевищує швидкість переходу води із інтерстиціального простору в судинне русло [47]. Суттєву роль, імовірно, відіграє додаткове зменшення ниркового кровотоку внаслідок активації РААС та САС, яку викликає зменшення клубочкової фільтрації і підвищення реабсорбції Na^+ в проксимальних каналцях та збірних трубках під час гіповолемії (табл. 3) (непрямий ефект) і безпосереднє гальмування надходження NaCl у клітини *macula densa*, яке стимулює продукцію реніну. На користь ключової ролі саме такого механізму, а не «нефротоксичності» діуретиків, свідчить реєстрація випадків погіршення функції нирок під час застосування у пацієнтів з ГДСН замість діуретиків ультрафільтрації [18, 37].

Як показали результати рандомізованого дослідження DOSE, застосування вищих доз фуросеміду порівняно з меншими (відповідно 773 і 358 мг протягом 3 діб) у пацієнтів з ГДСН супроводжувалося вираженішим зменшенням симптомів протягом 72 год (первинна кінцева точка) одночасно зі збільшенням частоти погіршення функції нирок за даними визначення креатиніну. При цьому клінічні наслідки через 60 діб в обох групах були однакові [19].

За результатами рандомізованого клінічного дослідження DAD-HF II, застосування високих доз фуросеміду (20 мг/год) протягом 8 год порівняно з низькими (5 мг/год) асоціювалося зі збільшенням частоти погіршення функції нирок через 24 год із 7 до 24 % ($p = 0,0001$). Проте загальна смертність і частота повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації СН протягом наступних 60 діб в обох групах пацієнтів були однаковими [56].

Аналізуючи прогноз у пацієнтів з ГДСН, у яких зареєстровано погіршення функції нирок, М. Метра та співавт. встановили його зв'язок зі стійкістю

Таблиця 3

Ефекти стимуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатоадреналової систем в окремих відділах нефрону

| Відділ | Ефект |
|------------------------|--|
| Клубочок | Вазоконстрикція аферентних артеріол більшою мірою, ніж еферентних, знижує ШКФ |
| Проксимальний каналець | Ангіотензин II збільшує реабсорбцію Na^+ |
| Дистальний каналець | Зменшується кількість Na^+ у просвіті каналців |
| Збірна трубка | Реабсорбція Na^+ збільшується внаслідок збільшення продукції альдостерону |

клінічних виявів конгестії після лікування в стаціонарі [40]. Подібні результати отримали J. Testani та співавт., які оцінювали ефективність деконгестивної терапії за визначенням гемоконцентрації на час виписування. Гемоконцентрація асоціювалася зі збільшенням частоти погіршення функції нирок у перші 48 год і одночасно — із кращим шестимісячним прогнозом [54].

Отже, у частини пацієнтів із ГДСН погіршення функції нирок під час лікування в стаціонарі, ймовірно, слугує лише маркером активної деконгестії і не має самостійного негативного прогностичного значення. При цьому агресивна деконгестія зі значною позитивною динамікою клінічних виявів ГДСН асоціюється із застосуванням більших доз діуретиків і зниженням смертності пацієнтів протягом 6 міс, незважаючи на підвищення рівня креатиніну в сироватці крові [40, 47, 54].

J. Nunez та співавт. запропонували виокремлювати в пацієнтів з ГДСН два фенотипи порушення функції нирок у ході активної дегідратаційної терапії — унаслідок «справжнього» гострого пошкодження нирок і внаслідок гемоконцентрації — на підставі оцінки вираження клінічного ефекту лікування щодо виявів ГДСН і діуретичного ефекту, величини і стійкості/зворотності креатинінемії (рисунок) [44].

На окрему увагу заслуговує оцінка частоти клінічних наслідків погіршення функції нирок у ході терапії периферичними вазодилататорами. При ГДСН таких досліджень практично немає. Однак J. Testani та співавт. під час ретроспективного аналізу в підгрупах пацієнтів із ХСН, які ввійшли в дослідження SOLVD, показали, що раннє, до 14-ї доби від початку лікування, погіршення функції нирок за даними зниження ШКФ на $\geq 20\%$ від вихідної, асоціювалося зі значним покращенням виживання в групі пацієнтів, які отримували терапію еналаприлом, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, з аналогічним зниженням

ШКФ [55]. Водночас за відсутності такого раннього погіршення функції нирок лікування еналаприлом не мало переваг порівняно із плацебо. Зниження ШКФ після початку терапії інгібіторами АПФ і блокаторами рецепторів ангіотензину II зазвичай транзиторне, зумовлене переважанням вазодилатативного ефекту препаратів на еферентні артеріоли порівняно з аферентними. В окремих пацієнтів із ХСН воно може перевищувати 30%. Однак досліджень динаміки креатиніну в ході лікування периферичними вазодилататорами і її зв'язку з прогнозом у пацієнтів із ГДСН немає.

Важливе з наукової і практичної позицій питання — пошук оптимальної терапії пацієнтів з ГДСН, у яких погіршилася функція нирок, враховуючи негативний вплив цього явища на прогноз найменш в частині таких випадків, а також шляхів запобігання цьому ускладненню. Це питання залишається невирішеним, навіть без урахування гетерогенності погіршення функції нирок за патогенезом і прогнозом, яка потребує розробки диференційованих підходів.

У доступній літературі ми знайшли лише одне дослідження — CARRES-HF, яке було виконане у пацієнтів з ГДСН зі стійкою конгестією і погіршенням функції нирок ($n = 188$) з метою порівняльної оцінки ефективності та безпечності двох методів лікування — ультрафіксації і покровокої діуретичної терапії через 96 год після їх початку [5]. Отримані результати показали переваги діуретиків, як за середньою величиною підвищення в сироватці рівня креатиніну, так і за частотою серйозних побічних ефектів.

За відсутності спеціально спланованих рандомізованих досліджень частота погіршення функції нирок була однією із вторинних кінцевих точок у поодиноких рандомізованих дослідженнях, присвячених визначенню порівняльної клінічної ефективності різних модифікацій деконгестивного лікування.

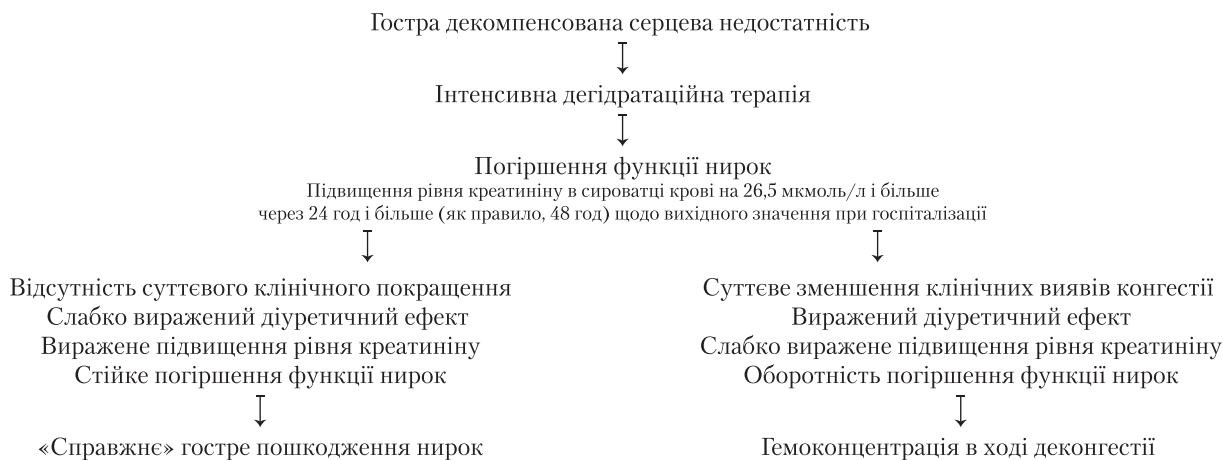


Рисунок. Фенотипи погіршення функції нирок у пацієнтів із ГДСН за J. Nunez та співавт. [44]

Дослідження DAD-HF і DAD-HF II показали переваги восьмигодинної інфузії допаміну в поєднанні з невисокими дозами фуросеміду порівняно з вищими дозами фуросеміду щодо частоти погіршення функції нирок через добу після початку лікування при однаковому діурезі (DAD-HF) і відсутність відмінностей щодо смертності й частоти повторних госпіталізацій протягом 60 днів (DAD-HF II). Треба зазначити, що в обох випадках доза допаміну (5 мкг/(кг·хв)) була вищою за діуретичну [24, 56].

Рекомбінантний мозковий натрійуретичний пептид несиретид, потужний вазодилататор, за даними метааналізу рандомізованих досліджень В. Xiong та співавт., мав дозозалежний ефект на функцію нирок у пацієнтів із ГДСН [61]. Терапія високими дозами (більше 0,01 мкг/(кг·хв)) асоціювалася з підвищенням частоти її погіршення, що не відзначено у випадку застосування менших доз. Цю відмінність автори пов'язували з варіабельністю ефекту препарату на системний артеріальний тиск, зниження якого, імовірно, викликало надмірну

Конфлікту інтересів немає.

активність САС і РААС. Проте, виходячи з відсутності відмінностей у наслідках лікування несиретидом, незалежно від дози, і плацебо або нітратами в цих дослідженнях, клінічна значущість погіршення функції нирок як однієї із вторинних (третинних) кінцевих точок залишається невизначеною.

Таким чином, погіршення функції нирок — доволі частий феномен у пацієнтів з ГДСН, зумовлений комплексом недостатньо вивчених патогенетичних механізмів. Така патогенетична гетерогенність, імовірно, належить до основних чинників, які визначають клінічну значущість погіршення функції нирок — від відсутності суттєвого впливу на прогноз у випадках гемоконцентрації в ході високоєфективної деконгестивної терапії до погіршення прогнозу при так званому справжньому гострому пошкодженні нирок. Визначення різних фенотипів погіршення функції нирок, їхніх критеріїв та інформативних маркерів незворотного пошкодження нефронів дасть змогу розробити диференційовані методи лікування і профілактики цього ускладнення ГДСН.

Література

1. Adams Jr. K.F., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. 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. — 149. — P. 209–216.
2. Aghel A., Shresta K., Mullens W. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure // *J. Card. Fail.* — 2010. — 16. — P. 49–54.
3. Aronson D. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure // *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2012. — 10. — P. 177–189.
4. Aronson D., Burger A.J. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure // *J. Card. Fail.* — 2010. — 16. — P. 541–547.
5. Bart B.A., Goldsmith S.R., Lee K.L. et al. Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — 367. — P. 2296–2304.
6. Bellomo R., Ronco C., Kellutn J.A. et al., the ADQI workgroup. Acute renal failure — definition, outcomes, measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* — 2004. — 8. — P. 204–212.
7. Blair J.E., Pang P.S., Schrier R.W. et al. EVEREST investigators. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial // *Eur. Heart J.* — 2011. — 32. — P. 2563–2572.
8. Chaudhry S.I., Wang Y., Concato J. et al. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure // *Circulation.* — 2007. — 116. — P. 1549–1554.
9. Chittineni H., Miyawaki N., Gulipeli S., Fishbane S. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure // *Am. J. Nephrol.* — 2007. — 27. — P. 55–62.
10. Cleland J.G., Carubelli V., Castiello T. et al. Renal dysfunction in acute and chronic heart failure: prevalence, incidence and prognosis // *Heart Fail. Rev.* — 2012. — 17. — P. 133–149.
11. Costanzo M.R., Guglin M.E., Saltzberg M.T. et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 49. — P. 675–683.
12. Cowie M.R., Komajda M., Murray-Thomas T. et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH) // *Eur. Heart J.* — 2006. — 27. — P. 1216–1222.
13. Damman K., Jaarsma T., Voors A.A. et al. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH) // *Eur. J. Heart Fail.* — 2009. — 11. — P. 847–854.
14. Damman K., Masson S., Hillege H.L. et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure // *Eur. Heart J.* — 2011. — 32. — P. 2705–2712.
15. Damman K., Navis G., Voors A.A. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis // *Card. Fail.* — 2007. — 13. — P. 599–608.
16. Damman K., Van Deursen V.M., Navis C. et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — 53. — P. 532–538.
17. Davila C., Reyentovich A., Katz S.D. Clinical correlates of hemoglobin concentration during hospitalization for acute decompensated heart failure // *J. Carol. Fail.* — 2011. — Vol. 17. — P. 1018–1022.
18. Felker G.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. — P. 56–62.
19. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 364. — P. 797–805.
20. Firth J.F., Raine A.E., Ledingham J.G. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema // *Lancet.* — 1988. — 1. — P. 1033–1035.
21. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 50. — P. 768–777.
22. Forman D.E., Butler J., Wang Y. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — 43. — P. 61–67.

23. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story // *Anesthesiology*. — 2008. — 108. — P. 735–748.
24. Giamouzis G., Butler J., Starling R. C. et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart: Failure (DAD-HF) Trial // *J. Card. Fail.* — 2010. — 16. — P. 922–930.
25. Gottlieb S.S., Abraham W., Butler J. et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure // *J. Card. Fail.* — 2002. — 8. — P. 136–141.
26. Hase-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.
27. Hasselblad V., Stough W. G., Shah M. R. et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in heart failure population: results of the ESCAPE trial // *Eur. J. Heart Fail.* — 2007. — 9. — P. 1064–1069.
28. Hillege H. L., Girbes A. R., de Kam P. J. et al. Renal function, neurohormonal actuation, and survival in patients with chronic heart failure // *Circulation*. — 2000. — 102. — P. 203–210.
29. Hunt S. A., Abraham W. T., Chin M. H. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — 53. — el-90.
30. Inohara T., Kohsaka S., Sato N. et al. Prognostic Impact of Renal Dysfunction Does Not Differ According to the Clinical Profiles of Patients: Insight from the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) Registry // *Plos One*. — 2014. — Vol. 9. — P. 1–9.
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* — 2008. — 109. — P. 51–99.
32. Kociol R. D., Greiner M. A., Hammill B. G. et al. Long-term outcomes of Medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — 105. — P. 1786–1793.
33. Kociol R. D., McNulty S. E., Hernandez A. F. et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure // *Circ. Heart Fail.* — 2013. — Vol. 6. — P. 240–245.
34. Krishnamoorthy A., Greiner M. A., Sharma P. P. et al. Transient and persistent worsening renal function during hospitalization for acute heart failure // *Am. Heart J.* — 2014. — 168 (6). — P. 891–900.
35. 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. — P. 741–748.
36. Lanfear D. E., Peterson E. L., Campbell J. et al. Relation of worsened renal function during hospitalization for heart failure to long-term outcomes and rehospitalization // *Am. J. Cardiol.* — 2011. — 107. — P. 74–78.
37. Liang K. V., Williams A. W., Greene E. L., Redfia M. M. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome // *Crit. Care Med.* — 2008. — 36. — P. 575–588.
38. 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. — 39. — Suppl.4. — P. 10–21.
39. Mehta R. L., Kellum J. A., Shall S. V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit. Care*. — 2007. — 11. — R31.
40. Metra M., Davison B., Bettari L. et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function // *Circ. Heart Fail.* — 2012. — 5. — P. 54–62.
41. Milo O., Cotter G., Kaluski E. et al. Comparison of inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema secondary to ischemic versus nonischemic causes // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — 92. — P. 222–226.
42. Mullens W., Abrahams Z., Francis G. S. et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — 53. — P. 589–596.
43. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — 51. — P. 1268–1274.
44. Nunez J., Minana G., Santas E., Bertomeu-Gonzalez V. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2015. — Vol. 68. — P. 426–435.
45. Nunez J., Nunez E., Fonarow G. C. et al. Differential prognostic effect of systolic blood pressure on mortality according to left-ventricular function in patients with acute heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* — 2010. — 12. — P. 38–44.
46. O'Connor C. M., Miller A. B., Blair J. E. et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program // *Am. Heart J.* — 2010. — 159. — P. 841–849.
47. Palazzuoli A., Ruocco G., Ronco C., McCullough P. A. Loop diuretics in acute heart failure: beyond the decongestive relief for the kidney // *Crit. Care*. — 2015. — Vol. 19. — P. 296–298.
48. Palmer M., Friedman H. S., Johnson K. W. et al. Association of persistent and transient worsening renal function with mortality risk, readmissions risk, length of stay, and costs in patients hospitalized with acute heart failure // *Clinico Economics and Outcomes Research*. — 2015. — 7. — P. 357–367.
49. Ronco C., Ciccoira M., McCullough P. A. Cardiorenal syndrome type 1. Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — 60. — P. 1031–1042.
50. Ronco C., McCullough P., Anker S. D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // *Eur. Heart J.* — 2010. — 31. — P. 703–711.
51. Roy A. K., McGorrian C., Treacy C. et al. A Comparison of traditional and novel definitions (RIFLE, AKIN and KDIGO) of acute kidney injury for prediction of outcomes in acute decompensated heart failure // *Cardioren. Med.* — 2013. — Vol. 3. — P. 26–31.
52. Smith G. L., Lichtman J. H., Bracken M. B. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: system atic review and meta-analysis. — 2006. — 47. — P. 1987–1996.
53. Tang W. H. W., Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure // *Heart*. — 2010. — 96. — P. 255–260.
54. Testani J. M., Chen J., McCauley B. D. et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival // *Circulation*. — 2010. — 122. — P. 265–272.
55. Testani J. M., Kimmel S. E., Dries D. L., Coca S. G. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction // *Circ. Heart Fail.* — 2011. — 4. — P. 685–691.
56. Triposkiadis F. K., Butler J., Karayannis G. et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial // *Int. Cardiol.* — 2014. — Vol. 172. — P. 115–121.
57. Uthoff H., Breidhart T., Klima T. et al. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure // *Eur. J. Heart. Fail.* — 2011. — 13. — P. 432–439.
58. Valente M. A., Voon A. A., Damman K. et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance // *Eur. Heart J.* — 2014. — 35. — P. 1284–1293.
59. Van Deursen V. M., Hernandez A. F., Stebbins A. et al. Nesiritide, renal function, and associated outcomes during hospitalization for acute decompensated heart failure: results from the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF) // *Circulation*. — 2014. — 130. — P. 958–965.
60. Voors A. A., Davison B. A., Felker G. M. et al. Pre-RELAX-AHF study group. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of Pre-RELAX-AHF // *Eur. J. Heart Fail.* — 2011. — 13. — P. 961–967.
61. Xiong B., Wang C., Yao Y. et al. The dose dependent effect of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Plos one*. — doi:10.1371/journal.pone.0131326. — June 24. 2015.
62. Yang C. H., Chang C. H., Chen T. H. et al. Combination of urinary biomarkers improves early detection of acute kidney injury in patients with heart failure // *Circ. J.* — 2016. — Vol. 80. — P. 1017–1023.