

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Особливості різних фенотипів погіршення функції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю залежно від змін рівня ліпокаліну, асоційованого із желатиназою нейтрофілів, і вихідної функції нирок



К. М. Амосова¹, І. І. Горда¹, А. Б. Безродний¹, Г. В. Мостбауер¹,
Ю. В. Руденко¹, А. В. Саблін², Н. В. Мельниченко²,
Ю. О. Сиченко¹, І. В. Прудкий¹, І. Ю. Кацитадзе²,
І. Р. Ємченко², Д. М. Сербін², Ю. М. Єрошкін², П. А. Холодїй²,
Б. В. Гуськов², Т. О. Ярема², К. І. Черняєва¹, О. В. Василенко¹,
К. П. Лазарева¹, О. В. Ходаківська¹, П. О. Лазарєв¹,
Н. О. Кононенко², І. І. Бурлаченко¹, С. О. Чайчук¹,
Є. Ф. Самойленко¹, А. І. Марченко²

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

² Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

Мета роботи — встановити клінічне значення погіршення функції нирок (ПФН) залежно від підвищення рівня ліпокаліну, асоційованого із желатиназою нейтрофілів (neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL), у сироватці крові та наявності хронічної хвороби нирок у так званих вологих і теплих хворих із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю (ГДСН).

Матеріали і методи. У проспективне дослідження залучено 141 хворого з ГДСН віком від 38 до 85 років (середній вік $(66,4 \pm 2,2)$ року), які були послідовно госпіталізовані в кардіологічні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2012—2014 рр. ПФН за рівнем креатиніну було у 38 (27%) пацієнтів, у 29 з них швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) при надходженні була менше 60 мл/(хв · 1,73 м²).

Результати та обговорення. Центральний венозний тиск у групі хворих з ПФН з підвищеним NGAL був статистично значуще вищим як щодо групи з ПФН без підвищення NGAL, так і щодо групи без ПФН, як у першу добу, так і на п'яту добу ($p < 0,05$ — $0,01$). Показник E/E' при надходженні в групі хворих з ПФН з підвищеним NGAL був статистично значуще вищим як щодо групи з ПФН без підвищення NGAL, так і щодо групи без ПФН. Але в день виписування статистично значуща різниця збереглася лише порівняно з групою без ПФН ($p < 0,05$). На п'яту добу у групі хворих із ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²) центральний венозний тиск був статистично значуще вищим при ПФН (на 23%; $p < 0,05$). Показник E/E' і рівень мозкового натрійуретичного пептиду в сироватці в першу добу відрізнялися у хворих із ПФН та без ПФН лише в групі зі ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²).

Висновки. ПФН у хворих з ГДСН асоціюється з більшим ступенем вираження симптомів лише за умови підвищення рівня NGAL у сироватці крові через 48 год. ПФН асоціюється з більш вираженими ознаками конгестії лише за умови зниження ШКФ.

Ключові слова: погіршення функції нирок, гостра декомпенсована серцева недостатність, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, деконгестія, швидкість клубочкової фільтрації.

Стаття надійшла до редакції 9 листопада 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, Ю. В. Руденко, А. В. Саблін, Н. В. Мельниченко, Ю. О. Сиченко, І. В. Прудкий, І. Ю. Кацитадзе, І. Р. Ємченко, Д. М. Сербін, Ю. М. Єрошкін, П. А. Холодїй, Б. В. Гуськов, Т. О. Ярема, К. І. Черняєва, О. В. Василенко, К. П. Лазарева, О. В. Ходаківська, П. О. Лазарєв, Н. О. Кононенко, І. І. Бурлаченко, С. О. Чайчук, Є. Ф. Самойленко, А. І. Марченко, 2017

Гостра декомпенсована серцева недостатність (ГДСН), незважаючи на значний прогрес у лікуванні серцево-судинних захворювань останніми десятиліттями, залишається провідною причиною госпіталізації та смерті серед людей віком понад 65 років у країнах Європи та Північної Америки [12]. Основна частина хворих із ГДСН має так званий теплий та вологий клініко-гемодинамічний фенотип, що характеризується венозним застоєм у малому і великому колах кровообігу (конгестією) без ознак системної гіперперфузії, а основне завдання лікування таких хворих — це виведення надлишкової рідини з організму (деконгестія) [9, 24].

Погіршення функції нирок (ПФН) у хворих із ГДСН, зокрема під час активної деконгестії, трапляється достатньо часто і, за даними багатьох досліджень минулих років, має несприятливий прогноз [3, 8, 19, 21, 23]. Так, у метааналізі K. Damman, який охопив 28 досліджень і 49 890 пацієнтів, 23 % хворих мали ПФН, і в більшості цих досліджень ПФН погіршувало прогноз у хворих як із гострою, так і з хронічною СН [7]. У цьому ж метааналізі зазначено, що предиктором самого ПФН є низька вихідна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Проте останнім часом оприлюднені результати проспективних досліджень щодо відсутності у хворих з ГДСН зв'язку ПФН, визначеного на підставі зростання рівня креатиніну, зі збільшенням ризику смерті і повторних декомпенсацій [6, 15, 20].

Деякі зарубіжні публікації свідчать, що вплив ПФН на прогноз ГДСН може залежати від вихідного рівня креатиніну [22, 27]. Так, ПФН у хворих без дисфункції нирок, імовірно, унаслідок хронічної хвороби нирок (ХХН), у деяких випадках може бути віддзеркаленням гемоконцентрації, зумовленої деконгестивною терапією, і не впливати на прогноз, тоді як ПФН у хворих, які мали суттєву дисфункцію нирок на час госпіталізації (ШКФ менше $60 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$), було незалежним чинником ризику виникнення смерті протягом 1 року у хворих з ГДСН [22].

Такі суперечливі дані наштовхують на думку, що ПФН при ГДСН досить гетерогенне і має свої підгрупи (фенотипи), які, очевидно, по-різному впливають на клінічний перебіг, наслідки в пацієнтів з ГДСН та потребують диференціації. Водночас досліджень в Україні, які б вивчали цю проблему, немає.

Мета роботи — встановити клінічне значення погіршення функції нирок залежно від підвищення рівня ліпокаліну, асоційованого із желатиназою нейтрофілів, у сироватці крові та наявності хронічної хвороби нирок у так званих вологих і теплих хворих із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю.

Матеріали і методи

У відкрите проспективне дослідження зі сліпою оцінкою кінцевих точок залучено 141 хворого з ГДСН віком від 38 до 85 років (середній вік

$(66,4 \pm 2,2)$ року), у тому числі 104 (73,8 %) чоловіків, які були послідовно госпіталізовані в кардіологічне відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2012–2014 рр. з приводу ГДСН з відповідними критеріями залучення/незалучення і дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз ГДСН і її гемодинамічний варіант («теплий — вологий») встановлювали згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів [26].

Критеріями залучення були: серцева недостатність (СН) унаслідок хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) — післяінфарктного кардіосклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ) і дилатаційної кардіоміопатії незалежно від фракції викиду лівого шлуночка, посилення задишки до рівня задишки в стані спокою, центральний венозний тиск (ЦВТ) більше 120 мм вод. ст., а також не менше двох із таких ознак: ортопноє; 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, потреба в інотропній терапії, гострий коронарний синдром упродовж останніх 3 міс, клінічно значущі вади серця (насамперед стеноз гирла аорти, спричинений кальцинозом серця), тромбоемболія легеневої артерії, посттромбоемболічна легенева гіпертензія і легеневе серце, гіпертрофічна та рестриктивна кардіоміопатія, перикардит, клінічно значущі порушення ритму та провідності серця з порушенням гемодинаміки, термінальна ХХН зі ШКФ менше $15 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ та супутні захворювання, які здатні суттєво погіршити перебіг ГДСН.

ПФН визначали як підвищення рівня креатиніну в сироватці понад $26,5 \text{ мкмоль}/\text{л}$ через ≥ 48 год після госпіталізації порівняно з його рівнем на час надходження [10, 16]. Обстеження пацієнтів передбачало визначення загальноприйнятих симптомів та ознак СН, зокрема ступеня вираження задишки за шкалою Borg [2], ЦВТ станом на ранок натще, ЕКГ у 12 відведеннях у динаміці, ехокардіографію з оцінкою розмірів і функції порожнини серця та клапанного апарату, рентгенографію органів грудної порожнини за показаннями і стандартні загальноклінічні та біохімічні лабораторні аналізи. ШКФ оцінювали за формулою СКД-ЕРІ, враховуючи вік, стать, расу та рівень креатиніну в сироватці крові [18]. Функціональний клас (ФК) СН визначали за класифікацією NYHA (New York Heart Association) [29]. Для інтегральної оцінки ступеня вираження клінічної конгестії використовували модифікований індекс клінічної конгестії за M. Gheorghide як суму балів, якими оцінювали такі показники: 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), периферичні набряки (від 0 до +3 балів) та результат проби із шестихвилинною ходьбою (від 0 до +3 балів) [11]. У 67 пацієнтів визначали в сироватці крові рівні NT-proBNP та ліпокаліну, асоційованого із желатиназою нейтрофілів (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) імуноферментним методом у першу і на третю добу після госпіталізації та в день виписування (D_1 , D_3 і D_B відповідно).

За допомогою ультразвукового дослідження з використанням тканинної доплерографії в імпульсно-хвильовому режимі в D_1 та D_B визначали швидкість раннього діастолічного потоку E , пікову швидкість руху фіброзних кілець атріоventрикулярних клапанів у першу фазу діастолі E' та їх співвідношення – E/E' як показник кінцеводіастолічного тиску в лівому шлуночку [25].

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів усі хворі отримували терапію петльовими діуретиками внутрішньовенно, інфузію нітрогліцерину, а також інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину, малі дози β -адреноблокаторів, ацетилсаліцилову кислоту, низькомолекулярні гепарини та антагоністи альдостерону в недіуретичній дозі [26]. Для оцінки еквівалентності доз фуросеміду й торасеміду для внутрішньовенного введення використано співвідношення 1:2 [4]. На першому етапі дослідження хворих із ПФН ретроспективно розподілили на дві підгрупи залежно від підвищення/непідвищення рівня NGAL на $D_3 \geq 15\%$, а на другому – залежно від збереженої (≥ 60 мл/(хв·1,73 м²)) чи зниженої (< 60 мл/(хв·1,73 м²)) ШКФ на час надходження. Аналогічний розподіл на підгрупи залежно від ШКФ здійснили і для хворих без ПФН. Виокремлені підгрупи хворих з ПФН та без ПФН порівнювали за клінічною характеристикою, тяжкістю клінічної конгестії за симптомами та клінічними ознаками і їхньою інтегральною оцінкою за модифікованим індексом Gheorghide на D_1 , D_3 та D_B .

Статистичний аналіз результатів виконували з використанням програми Microsoft Excel і пакета статистичного аналізу 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

У 38 (27%) пацієнтів було ПФН за рівнем креатиніну, у 103 (73%) хворих його не було. Серед пацієнтів з ПФН рівень NGAL підвищився на D_3 на $\geq 15\%$ відносно D_1 у 23 (61%) хворих. Пацієнти із ПФН та підвищеним NGAL (NGAL+) були ста-

тистично значуще старшими від хворих без ПФН ($p < 0,01$), тоді як пацієнти з ПФН без підвищення NGAL (NGAL-) були зіставними за віком із групою без ПФН (табл. 1).

Група з ПФН та з підвищеним NGAL відрізнялася від хворих без ПФН вищою частотою АГ, цукрового діабету (ЦД), ІХС в анамнезі та ІV ФК за NYHA при надходженні (усі $p < 0,05$). Хворі з ПФН без підвищення NGAL не відрізнялися за цими показниками від хворих без ПФН. Ступінь вираження задишки за шкалою Borg при надходженні у хворих з ПФН з підвищеним NGAL статистично значуще відрізнявся від групи хворих без ПФН ($p < 0,05$), а на час виписування був статистично значуще більш вираженим, як порівняно з хворими з ПФН без підвищення NGAL, так і з хворими без ПФН ($p < 0,05-0,01$). При цьому хворі з ПФН без підвищення NGAL та хворі без ПФН були зіставними (див. табл. 1).

Аналіз показників венозного застою показав, що ЦВТ у групі хворих з ПФН з підвищеним NGAL був статистично значуще вищим як відносно пацієнтів з ПФН без підвищення NGAL, так і відносно хворих без ПФН, як на D_1 , так і на D_5 ($p < 0,05-0,01$). Різниці між групою з ПФН без підвищення NGAL і групою без ПФН при надходженні та на час виписування не було ($p > 0,05$). Подібну закономірність спостерігали і під час визначення вологих хрипів у легенях і гідротораксу (див. табл. 1). За цими показниками конгестії група пацієнтів з ПФН з підвищенням NGAL статистично значуще відрізнялася від двох інших груп, як при надходженні, так і на час виписування ($p < 0,05$), за відсутності різниці між групою з ПФН без підвищення NGAL та групою без ПФН.

Під час аналізу модифікованого індексу за Gheorghide виявилось, що він у групі хворих з ПФН з підвищеним NGAL був статистично значуще вищим як відносно групи з ПФН без підвищення NGAL, так і відносно групи без ПФН, як на D_1 , так і на D_B ($p < 0,05$). Разом з тим різниці між групою з ПФН без підвищення NGAL та групою без ПФН при надходженні та на час виписування не було ($p > 0,05$). Таку ж закономірність спостерігали під час аналізу рівня NT-proBNP сироватки крові (див. табл. 1). Показник E/E' при надходженні в групі хворих з ПФН з підвищеним NGAL був статистично значуще вищим як відносно групи з ПФН без підвищення NGAL, так і відносно групи без ПФН. Але на D_B статистично значуща різниця збереглася лише порівняно з групою без ПФН ($p < 0,05$).

При аналізі сумарної дози фуросеміду за перші 5 днів лікування виявилось, що хворі з ПФН з підвищеним NGAL потребували інтенсивнішої сечогінної терапії як відносно групи з ПФН без підвищення NGAL, так і відносно групи без ПФН ($p < 0,01$).

Тривалість госпітального лікування статистично значуще відрізнялася між усіма групами і в

групі з ПФН з підвищеним NGAL була найбільшою ($p < 0,01$). Госпітальна летальність статистично значуще не відрізнялася між групами, що, очевидно, пов'язано з невеликою кількістю хворих. Але сумарна частота всіх фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, куди ввійшли інтерстиціальний/альвеолярний набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні фібриляція шлуночків та шлуночкова тахікардія і смерть, у групі з ПФН з підвищеним NGAL була статистично значуще

вищою, ніж у групі без ПФН ($p < 0,05$), за відсутності відмінностей між групами з ПФН без підвищення NGAL та без ПФН ($p > 0,05$) (див. табл. 1).

Під час аналізу у хворих із ПФН залежно від ШКФ на час госпіталізації виявилося, що пацієнти з ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²) та ПФН були статистично значуще старшими від хворих обох груп із ШКФ більше 60 мл/(хв·1,73 м²) ($p < 0,05-0,01$) і мали більшу частоту АГ, ЦД і ІХС в анамнезі порівняно із пацієнтами із ШКФ більше

Т а б л и ц я 1

Клінічна характеристика пацієнтів з ГДСН та ПФН і частота тяжких ускладнень залежно від підвищення рівня NGAL на третю добу після госпіталізації (n = 141)

Показник	Без ПФН (n = 103)	Із ПФН	
		NGAL- (n = 15)	NGAL+ (n = 23)
Вік, роки	57,7 ± 2,9	65,1 ± 3,9	71,4 ± 4,2**
Чоловіки	73 (70,9%)	12 (80,0%)	19 (82,6%)
АГ	72 (69,9%)	12 (80,0%)	20 (86,9%)*
ЦД	22 (21,4%)	5 (33,3%)	10 (43,5%)*
Фібриляція передсердь	30 (29,1%)	6 (40,0%)	9 (39,1%)
ІХС в анамнезі	64 (62,1%)	11 (73,3%)	19 (82,6%)*
II ФК за NYHA	D _I	0	0
	D _B	40 (38,8%) ^{&&&}	5 (33,3%) ^{&&}
IV ФК за NYHA	D _I	31 (30,1%)	6 (40,0%)
	D _B	15 (13,6%) ^{&&}	4 (26,37%)
Задишка за шкалою Borg, бали	D _I	7,8 ± 0,5	8,1 ± 0,5
	D _B	2,5 ± 0,2 ^{&&&}	2,9 ± 0,2 ^{&&&}
ЦВТ, мм вод. ст.	D _I	174 ± 10	177 ± 11
	D ₅	83 ± 5 ^{&&&}	89 ± 5 ^{&&&}
Вологі хрипи більше 1/4 легневих полів	D _I	49 (47,6%)	10 (66,7%)
	D _B	6 (5,8%) ^{&&&}	1 (6,7%) ^{&&&}
Гідроторакс	D _I	22 (21,4%)	7 (46,7%)
	D _B	5 (4,9%) ^{&&&}	1 (6,7%) ^{&&}
Частота серцевих скорочень, за 1 хв	D _I	92,5 ± 3,6	95,3 ± 3,9
	D _B	70,4 ± 3,5 ^{&&}	74,8 ± 3,6 ^{&&}
Індекс конгестії Gheorghide, бали	D _I	14,75 ± 0,89	14,82 ± 0,89
	D _B	7,72 ± 0,46 ^{&&&}	7,94 ± 0,48 ^{&&&}
Фуросемід/торасемід, сумарна доза за 5 діб, мг		301 ± 18	334 ± 20
Нітрати внутрішньовенно ≥ 24 год, %		30 (29,1%)	6 (40,0%)
NT-proBNP, пг/мл	D _I	1147 ± 69	1191 ± 72
	D _B	751 ± 45 ^{&&&}	768 ± 46 ^{&&&}
E/E'	D _I	18,1 ± 1,1	18,6 ± 1,1
	D _B	12,9 ± 0,8 ^{&&&}	14,1 ± 0,9 ^{&&}
Тривалість госпітального періоду, доби		11,8 ± 0,7	14,3 ± 1,0**
Смерть у стаціонарі		5 (4,86%)	1 (6,67%)
Усі фатальні й нефатальні події в стаціонарі		18 (17,5%)	5 (33,3%)

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

Різниця щодо I групи статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Різниця щодо II групи статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Різниця щодо даних у D_I статистично значуща: & $p < 0,05$; && $p < 0,01$; &&& $p < 0,001$.

60 мл/(хв·1,73 м²) без ПФН (p < 0,05–0,01; табл. 2). Під час аналізу задишки за шкалою Borg виявилось, що при надходженні не було різниці між хворими з ШКФ більше 60 мл/(хв·1,73 м²) з та без ПФН, але вихідна ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²) асоціювалася з більшим ступенем вираження задишки незалежно від наявного ПФН. Але на час виписування задишка була найбільш виражена у пацієнтів

з ПФН в групі з ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²) (p < 0,05) порівняно із трьома іншими групами, зокрема і з пацієнтами з ХХН без ПФН. Водночас у пацієнтів без ХХН ПФН не впливала на ступінь вираження задишки на час виписування.

ЦВТ на D₁ у хворих з ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²) обох підгруп був вищим за ЦВТ у хворих з ШКФ більше 60 мл/(хв·1,73 м²) (p < 0,05).

Т а б л и ц я 2

Клінічна характеристика і перебіг ГДСН залежно від ШКФ при госпіталізації та наявності ПФН

Показник	ШКФ > 60 мл/(хв·1,73 м ²)		ШКФ < 60 мл/(хв·1,73 м ²)		
	Без ПФН (n = 37)	Із ПФН (n = 9)	Без ПФН (n = 66)	Із ПФН (n = 29)	
Вік, роки	55,2 ± 2,8	62,4 ± 3,8	64,1 ± 3,9*	73,9 ± 4,5***	
Чоловіки	24 (64,8 %)	6 (66,7 %)	49 (74,2 %)	25 (86,2 %)*	
АГ	25 (67,6 %)	7 (77,8 %)	47 (71,2 %)	25 (86,2 %)*	
ЦД	7 (18,9 %)	2 (22,2 %)	15 (22,7 %)	13 (44,8 %)*	
ІХС в анамнезі	19 (51,4 %)	4 (44,4 %)	45 (68,2 %)	26 (89,7 %)**	
II ФК за NYHA	D ₁	0	0	0	
	D _B	17 (45,9 %) ^{@@@}	4 (44,4 %)	22 (33,3 %) ^{@@@}	5 (17,2 %)**
IV ФК за NYHA	D ₁	10 (27,0 %)	3 (33,3 %)	21 (31,8 %)	19 (65,5 %)**
	D _B	5 (13,5 %)	2 (22,2 %)	10 (15,2 %) [@]	10 (34,5 %)*
Задишка за шкалою Borg, бали	D ₁	7,1 ± 0,4	7,6 ± 0,5	9,0 ± 0,5***	9,4 ± 0,6*****
	D _B	1,8 ± 0,1 ^{@@@}	2,1 ± 0,1 ^{@@@}	4,3 ± 0,3*** ^{@@@}	5,6 ± 0,3***** ^{@@@}
ЦВТ, мм вод. ст.	D ₁	168 ± 10	173 ± 10	201 ± 12*	208 ± 12***
	D ₅	70 ± 4 ^{@@@}	76 ± 5 ^{@@@}	115 ± 7*** ^{@@@}	141 ± 6***** ^{@@@}
Вологі хрипи більше 1/4 легневих полів	D ₁	14 (37,8 %)	5 (55,6 %)	35 (53,0 %)	22 (75,6 %)**
	D _B	2 (5,4 %) ^{@@@}	1 (11,1 %)	4 (6,1 %) ^{@@@}	3 (10,3 %) ^{@@@}
Гідроторакс	D ₁	6 (16,2 %)	4 (44,4 %)	16 (24,2 %)	15 (51,7 %)**&
	D _B	1 (2,7 %) [@]	1 (11,1 %)	4 (6,1 %) ^{@@}	4 (13,8 %) ^{@@}
Частота серцевих скорочень, за 1 хв	D ₁	93,6 ± 4,0	94,6 ± 4,0	96,6 ± 4,1	99,3 ± 4,4
	D _B	68,1 ± 3,6 ^{@@}	71,4 ± 3,7 ^{@@}	75,8 ± 3,8 ^{@@}	78,9 ± 3,9 ^{@@}
Індекс конгестії Gheorghade, бали	D ₁	14,02 ± 0,84	14,60 ± 0,88	16,87 ± 1,01**	16,95 ± 1,06*****
	D _B	7,02 ± 0,42 ^{@@@}	7,53 ± 0,45 ^{@@@}	10,09 ± 0,61*** ^{@@@}	12,48 ± 0,61***** ^{@@@}
Фуросемід/торасемід, сумарна доза за 5 діб, мг		289 ± 17	325 ± 20	321 ± 19	384 ± 23***&
Нітрати внутрішньовенно ≥ 24 год, %		10 (27,0 %)	3 (33,3 %)	20 (30,3 %)	12 (41,8 %)
NT-proBNP, пг/мл	D ₁	1057 ± 63	1118 ± 67	1374 ± 82***	1482 ± 87***&
	D _B	691 ± 41 ^{@@@}	723 ± 43 ^{@@@}	953 ± 57 ^{@@@} ^{*****}	1112 ± 67*** ^{@@@} ^{*****}
E/E'	D ₁	16,8 ± 1,0	17,4 ± 1,0	21,4 ± 1,3***	23,2 ± 1,4***&
	D _B	12,1 ± 0,7 ^{@@@}	12,7 ± 0,8 ^{@@@}	17,3 ± 1,0 ^{@@@} ^{**}	20,7 ± 1,2*** ^{@@@} ^{&}
Тривалість госпітального періоду, доби		10,9 ± 0,6	13,2 ± 0,8*	12,9 ± 0,7	17,7 ± 1,2***&
Смерть у стаціонарі		2 (5,4 %)	1 (11,1 %)	3 (4,5 %)	2 (6,8 %)
Усі фатальні і нефатальні події в стаціонарі		6 (15,8 %)	2 (22,2 %)	12 (18,1 %)	13 (44,8 %)*

Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді M ± m. Різниця щодо I групи статистично значуща: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001. Різниця щодо II групи статистично значуща: & p < 0,05; && p < 0,01; &&& p < 0,001. Різниця щодо III групи статистично значуща: & p < 0,05; && p < 0,01; &&& p < 0,001. Різниця щодо даних у D₁ статистично значуща: @ p < 0,05; @@ p < 0,01; @@@ p < 0,001.

На 5-ту добу в групі хворих з ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²) ЦВТ був статистично значуще вищим при ПФН (на 23 %, $p < 0,05$), чого не спостерігали у хворих із ШКФ більше 60 мл/(хв · 1,73 м²) (див. табл. 2).

Модифікований індекс за Gheorghide на D₁ не відрізнявся між хворими з ПФН і без ПФН як у пацієнтів з ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²), так і у хворих з ШКФ більше 60 мл/(хв · 1,73 м²), але на D_B у групі з ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²) і ПФН був статистично значуще більший, ніж у хворих зі зниженою ШКФ без ПФН ($p < 0,01$), тоді як у групі з ШКФ більше 60 мл/(хв · 1,73 м²) різниці між хворими з ПФН та без ПФН не було ($p > 0,05$). Показники E/E' та рівень NT-proBNP у сироватці крові на D₁ відрізнялися у хворих з ПФН і без ПФН лише в групі із ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²), тоді як у групі з ШКФ більше 60 мл/(хв · 1,73 м²) різниці між хворими з ПФН та без ПФН не було ($p > 0,05$). Така ж закономірність була на час виписування.

Під час аналізу сумарної дози фуросеміду за перші 5 діб лікування виявилось, що хворі із ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²), що мали ПФН, потребували статистично значуще більшої дози порівняно з хворими без ПФН ((384 ± 23) і (321 ± 19) мг відповідно; $p < 0,05$). При цьому в групі із ШКФ більше 60 мл/(хв · 1,73 м²) хворі з ПФН і без ПФН між собою не відрізнялися ($p > 0,05$) (див. табл. 2).

Тривалість госпітального лікування була найбільшою у хворих із ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²) з ПФН ((17,7 ± 1,2) доби) порівняно із пацієнтами як з аналогічною ШКФ без ПФН, так і обох підгруп з ШКФ більше 60 мл/(хв · 1,73 м²) ($p < 0,05 - 0,001$). Госпітальна летальність і сумарна частота всіх фатальних і нефатальних серцево-судинних подій статистично значуще не відрізнялися між групами, що може пояснюватися невеликою кількістю хворих у групах, за винятком статистично значуще більшої частоти всіх подій у пацієнтів з ХХН і ПФН порівняно з пацієнтами без ХХН і без ПФН ($p < 0,05$).

Обговорення

ПФН у пацієнтів з ГДСН, яке розвивається після госпіталізації, — це поширений гетерогенний коморбідний стан, виникнення якого може асоціюватися зі значним обтяженням госпітального періоду [5, 13, 22]. За даними різних авторів, частота такого гострого ПФН становить від 16 до 58 % [17, 28].

Незважаючи на зростання останнім часом кількості публікацій у світовій літературі, присвячених вивченню цього питання, на сьогодні немає єдиного загальноприйнятого погляду на те, за якою системою потрібно класифікувати це погіршення та його вплив на найближчий і віддалений прогноз захворювання. Такі розбіжності, ймовірно, певною мірою

зумовлені застосуванням різних критеріїв за «межовим» значенням 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 значенням його відносного підвищення. Немає також загальноприйнятих термінів оцінки цих змін креатиніну (зазвичай через 48 год після госпіталізації, але іноді до виписування). Така різниця у критеріях, що їх застосовують різні автори, зумовлена існуванням принаймні трьох класифікацій, запропонованих для оцінювання гострого підвищення рівня креатиніну та/або зниження ШКФ, — RIFLE, AKIN, KDIGO [1, 14, 21]. 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, оскільки за своїм визначенням гостре пошкодження нирок передбачає ймовірні незворотні морфологічні зміни, однак їхня верифікація проблематична через відсутність загальноприйнятих критеріїв.

Хоча креатинін залишається найпоширенішим маркером пошкодження нирок протягом госпітального періоду, затримка у його помітному підвищенні може становити від 1 до 3 діб після гострого пошкодження нирок. Тому існує суттєва необхідність пошуку нових, ефективніших маркерів та критеріїв для якомога більш ранньої діагностики ПФН та встановлення його прогностичного значення.

У нашому дослідженні ми аналізували хворих з ПФН залежно від наявності супутнього підвищення NGAL ≥ 15 %, у результаті чого виявили, що пацієнти з ПФН відрізнялися за ступенем вираження клінічних ознак конгестії, тривалістю госпітального періоду та сумарною частотою всіх фатальних і нефатальних подій від хворих без ПФН лише за наявності підвищення рівня NGAL через 48 год ($p < 0,05$). Разом з тим хворі з ПФН без підвищення рівня NGAL практично не відрізнялися від пацієнтів без ПФН за цими показниками.

Під час аналізу показників пацієнтів з ПФН залежно від вихідної ШКФ виявилось, що найтяжчий стан за клінічними ознаками конгестії і частотою тяжких ускладнень ГДСН був у пацієнтів з ПФН та ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²), тоді як у хворих із ШКФ більше 60 мл/(хв · 1,73 м²) наявність ПФН не асоціювалася з таким тяжким перебігом ГДСН, що збігається з даними досліджень деяких міжнародних публікацій [7, 22, 27].

Також у нашому дослідженні встановлено, що у хворих із ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²) при надходженні та ПФН реєстрували суттєво вищий рівень NGAL, ніж у пацієнтів з ШКФ ≥ 60 мл/(хв · 1,73 м²), що відбувалося, ймовірно, як на тлі попередньо порушеної ниркової функції, так і вираженішого ішемічного пошкодження та некрозу клітин канальців нефронів у ході тяжкого перебігу ГДСН.

Висновки

Порушення функції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю асоціюється з підвищенням частоти тяжких фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень у стаціонарі і більшим ступенем вираження симптомів лише за умови підвищення рівня ліпокаліну,

асоційованого із желатиназою нейтрофілів, у сироватці крові через 48 годин.

У хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю порушення функції нирок за рівнем креатиніну асоціюється з вираженішими клініко-гемодинамічними ознаками конгестії лише за умов зниження швидкості клубочкової фільтрації.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — К. А., І. Г., А. Б.; збір матеріалу — Г. М., Ю. Р., А. С., Н. М., Ю. С., І. П., І. К., І. Є., Д. С., Ю. Є., П. Х., Б. Г., Т. Я., К. Ч., О. В., К. Л., О. Х., П. Л., Н. К., І. Б., С. Ч., Є. С., А. М.; обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту — І. Г., А. Б.; редактування тексту — К. А., І. Г., А. Б., Ю. Р.

Література

- Bellomo R, Ronco C, Kellum 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.
- Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion // *Med. Sci. Sports Exercise.* — 1982. — Vol. 14. — P. 377–381.
- Butler J., Forman D.E., Abraham W.T. et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients // *Am. Heart J.* — 2004. — 147. — P. 331–338.
- Cleland J.G.F., Coletta A., Witte K. Practical applications of intravenous diuretic therapy in decompensated heart failure // *Am. J. Med.* — 2006. — 119. — P. 26–S36.
- 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.
- 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.
- Damman K., Valente M.A., Voors A.A. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis // *Eur. Heart J.* — 2014. — 35 (7). — P. 455–469.
- Felker G.M., O'Connor C.M., Braunwald E.; Heart Failure Clinical Research Network I. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: Necessary? Evil? A necessary evil? // *Circ. Heart Fail.* — 2009. — 2. — P. 56–62.
- 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.
- Gottlieb S., Abraham W.T., Butler J. et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure // *J. Card Fail.* — 2002. — 8 (3). — P. 136–141.
- Gheorghide M., Abraham W., Albert N. et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure // *J. Am. Med. Assoc.* — 2006. — Vol. 296. — P. 2217–2226.
- 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. — P. e1–90.
- 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.
- 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. 51–59.
- Lanfear D.E., Peterson E.L., Campbell J. et al. Relation of worsened renal function during hospitalization for heart failure to longterm outcomes and rehospitalization // *Am. J. Cardiol.* — 2011. — 107. — P. 74–78.
- Legrand M., De Berardinis B., Gaggin H.K. Evidence of uncoupling between renal dysfunction and injury in cardiorenal syndrome: insights from the BIONICS study // *PLoS One.* — 2014. — 11. — 9 (11).
- 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.
- Levey A.S., Stevens L.A. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — 150. — P. 604–612
- Logeart D., Tabet J.Y., Hittinger L. et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — 127. — P. 228–232.
- 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.
- Metra M., Nodari S., Parrinello G. et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance // *Eur. J. Heart Fail.* — 2008. — 10. — P. 188–195.
- Núñez J., García S., Núñez E. et al. Early serum creatinine changes and out-comes in patients admitted for acute heart failure: the cardiorenal syndrome revisited // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc Care.* — 2014. — 30.
- 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.
- 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.
- Ommen S.R., Nishimura R.A., Appleton C.P. et al. Clinical utility of doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures // *Circulation.* — 2000. — 102. — P. 1788–1794.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37. — P. 2129–2200.
- Singh G., Peterson E.L., Wells K. et al. Comparison of Renal Predictors for In-Hospital and Post-Discharge Mortality after Hospitalized Heart Failure // *J. Cardiovasc. Med.* — 2012. — 13 (4). — P. 246–253.
- Tang W.H.W., Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure // *Heart.* — 2010. — 96. — P. 255–260.
- 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.

Особенности различных фенотипов ухудшения функции почек у больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью в зависимости от изменений уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, и исходной функции почек

Е. Н. Амосова¹, И. И. Горда¹, А. Б. Безродный¹, Г. В. Мостбауэр¹, Ю. В. Руденко¹, А. В. Саблин², Н. В. Мельниченко², Ю. А. Сыченко¹, И. В. Прудкий¹, И. Ю. Кацитадзе², И. Р. Емченко², Д. Н. Сербин², Ю. М. Ерошкин², П. А. Холодий², Б. В. Гуськов², Т. О. Ярема², К. И. Черныяева¹, О. В. Василенко¹, К. П. Лазарева¹, Е. В. Ходаковская¹, П. А. Лазарев¹, Н. А. Кононенко², И. И. Бурлаченко¹, С. А. Чайчук¹, Е. Ф. Самойленко¹, А. И. Марченко²

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

² Александровская клиническая больница г. Киева

Цель работы — установить клиническое значение ухудшения функции почек (УФП) в зависимости от повышения уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL), в сыворотке и наличия хронической болезни почек у так называемых влажных и теплых больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН).

Материалы и методы. В проспективное исследование включен 141 больной с ГДСН в возрасте от 38 до 85 лет (средний возраст $(66,4 \pm 2,2)$ года), которые были последовательно госпитализированы в кардиологические отделения Александровской клинической больницы г. Киева в течение 2012–2014 гг. УФП по уровню креатинина имело место у 38 (27%) пациентов, у 29 из них скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при поступлении была меньше $60 \text{ мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$.

Результаты и обсуждение. Центральное венозное давление в группе больных с УФП с повышенным уровнем NGAL было статистически значимо выше как в отношении группы с УФП без повышения NGAL, так и группы без ПФН, как в первые сутки, так и на пятые сутки ($p < 0,05–0,01$). Показатель E/E' при поступлении в группе больных с УФП с повышенным NGAL был статистически значимо выше как в отношении группы с УФП без повышения NGAL, так и группы без УФП. Но в день выписки статистически значимые различия сохранились лишь по сравнению с группой без УФП ($p < 0,05$). На пятые сутки в группе больных со СКФ меньше $60 \text{ мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ центральное венозное давление было статистически значимо выше при УФП (на 23%; $p < 0,05$). Показатель E/E' и уровень мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови в первые сутки отличались у больных с УФП и без УФП только в группе со СКФ меньше $60 \text{ мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$.

Выводы. УФП у больных с ОДСН ассоциируется с большей выраженностью симптомов только при условии повышения уровня NGAL в сыворотке крови через 48 часов. УФП ассоциируется с более выраженными признаками конгестии лишь при условии снижения СКФ.

Ключевые слова: ухудшение функции почек, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, деконгестия, скорость клубочковой фильтрации.

Features of different phenotypes development worsening kidney function in acute decompensated heart failure depending on the changes in neutrophil gelatinase-associated lipocalin and initial kidney function

К. М. Амосова¹, I. I. Gorda¹, A. B. Bezrodnyi¹, G. V. Mostbauer¹, Yu. V. Rudenko¹, A. V. Sablin², N. V. Melnychenko², Yu. O. Sychenko¹, I. V. Prudkiy¹, I. Yu. Kazitadze², I. R. Emchenko², D. N. Serbin², I. M. Ieroshkin², P. A. Kholodiy², B. V. Guskov², T. O. Yarema², K. I. Chernyaeva¹, O. V. Vasylenko¹, K. P. Lazareva¹, O. V. Khodakivska¹, P. O. Lazarev¹, N. O. Kononenko², I. I. Burlachenko¹, S. A. Chaichuk¹, I. F. Samoilenko¹, A. I. Marchenko²

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

The aim — to establish the clinical significance of WRF depending on the presence of an increase in the plasma level of NGAL and CKD in so-called «wet and warm» patients with acute decompensated heart failure (ADHF).

Materials and methods. 141 patients with ADHF at the age of 38 to 85 years old (mean age 66.4 ± 2.2) were involved in the prospective study, they were sequentially hospitalized in the cardiology departments of Oleksandrivska Clinical Hospital in Kyiv during 2012–2014. WRF for creatinine took place in 38 (27%) patients, in 29 of them GFR at admission was less than $60 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$.

Results and discussion. CVP in the group of patients with WRF with increased NGAL was significantly higher in both groups of WRF without increasing NGAL as well as in the group without PFN, both for D1 and D5 ($p < 0.05–0.01$). The E/E' index when entering patients with elevated NGAL in the group of patients with WRF was significantly higher both for the group of WRF without increasing NGAL and for the group without WRF. But on discharging the reliable difference was preserved only in comparison with the group without WRF ($p < 0.05$). On the 5th day in the group of patients with $\text{GFR} < 60 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$, CVP was significantly higher with WRF (by 23%, $p < 0.05$). E/E' and serum NT pro-BNP at D1 differed in patients with and without WRF only in the GFR group less than $60 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$.

Conclusions. WRF in patients with ADHF is associated with a greater severity of symptoms only if NGAL is increased after 48 hours. WRF is associated with more pronounced signs of congestion only if the GFR is reduced.

Key words: renal function worsening, acute decompensated heart failure, NGAL, decongestion and glomerular filtration rate.