

# КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, М.А. Ефремовцева\*

Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

**Цель.** Изучить распространенность кардиоренальных взаимосвязей, предикторов развития, вариантов течения и исходов острого повреждения почек (ОПП) у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН).

**Материал и методы.** В исследование были включены 278 человек с клиническими проявлениями ОДХСН. Всем пациентам проводилось общеклиническое лабораторно-инструментальное обследование. Для оценки функционального состояния почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI. Гидратацию оценивали с помощью биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс» (Россия). Хроническую болезнь почек (ХБП) и ОПП диагностировали на основании критериев последних российских и международных рекомендаций. Выделяли 6 фенотипов ОПП: внебольничное и госпитальное, транзиторное и персистирующее, de novo и на фоне ХБП.

**Результаты.** ХБП была выявлена у 125 (45%) пациентов. ОПП развилось у 121 (43,5%) пациентов, в 52,9% случаев оно было госпитальным, у 53,7% носило транзиторный характер и в 52,1% встречалось у больных без анамнеза ХБП. Риск внутрибольничной смертности по сравнению с пациентами без ОПП достоверно увеличивался только у больных с госпитальным ОПП (14,1 и 3,8%,  $p < 0,05$ ), ОПП de novo (14,3 и 3,85%,  $p < 0,05$ ) и персистирующим (25 и 3,8%,  $p < 0,001$ ). Больные с этими вариантами ОПП отличались от пациентов без ОПП более выраженной гидратацией, а также меньшей частотой назначения петлевых диуретиков и бета-блокаторов на амбулаторном этапе.

**Заключение.** Установлена высокая (67,6%) частота кардиоренальных взаимодействий у пациентов, госпитализированных с ОДХСН. Прогностически неблагоприятными вариантами ОПП являются госпитальное, персистирующее ОПП и ОПП de novo. Пациенты с данными фенотипами характеризуются более выраженной гидратацией и неадекватной амбулаторной терапией.

**Ключевые слова:** кардиоренальные взаимодействия, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):138-146**

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-138-146>

## Cardiorenal interaction in decompensated chronic heart failure

Zh.D. Kobalava, S.V. Villevalde, M.A. Efremovtseva\*

Peoples' Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

**Aim.** To investigate the prevalence of cardiorenal interactions, predictors of development, variants of clinical course, and outcomes of acute kidney injury (AKI) in patients with acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF).

**Material and methods.** Patients (n=278) with clinical manifestations of ADCHF were included into the study. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental investigation. Renal function was assessed using the CKD-EPI formula to calculate glomerular filtration rate (GFR). Hydration was assessed using the bioimpedance analyzer ABC-01 "Medass" (Russia). Chronic kidney disease (CKD) and AKI were diagnosed according to the criteria of the latest Russian and international guidelines. Six phenotypes of AKI were identified: outpatient and hospital acquired, transient and persistent, de novo, and on the background of CKD.

**Results.** CKD was detected in 125 (45%) patients. AKI developed in 121 (43.5%) patients, and in 52.9% of cases was nosocomial, in 53.7% - transient and in 52.1% of cases occurred in patients without history of CKD. The risk of in-hospital mortality compared with patients without AKI significantly increased only in patients with nosocomial AKI (14.1 and 3.8%,  $p < 0.05$ ), AKI de novo (14.3 and 3.85%,  $p < 0.05$ ) and persistent (25 and 3.8%,  $p < 0.001$ ). Patients with these variants of AKI as compared to patients without AKI had more pronounced hydration, as well as less frequent prescription of loop diuretics and beta-blockers during outpatient treatment.

**Conclusion.** The high rate (67.6%) of cardiorenal interactions was found out in patients admitted to hospital with ADCHF. Unfavorable prognostic phenotypes of AKI were hospital acquired, persistent AKI and AKI de novo. Patients with these phenotypes had a more pronounced hydration and inadequate outpatient therapy.

**Keywords:** cardiorenal interactions, acute decompensation of chronic heart failure, chronic kidney disease, acute kidney injury.

**Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):138-146**

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-138-146>

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [marinaef56@mail.ru](mailto:marinaef56@mail.ru)

Изучение кардиоренальных взаимодействий имеет долгую историю, у истоков которой стояли W. Withering (1785) и R. Bright (1836), а в России – Е.М. Тареев (1948). В последние 15-20 лет интерес к этой проблеме возрос, что объясняется значительным увеличением количества пациентов с дисфункцией почек, основными причинами развития которой являются не пер-

вично-почечные заболевания, а артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2-го типа (СД) и ожирение [1-6].

Масштабные эпидемиологические исследования подтвердили широкую распространенность нарушения функции почек и высокий риск развития смертельных осложнений при кардиоренальных дисфункциях. Стало очевидно, что даже незначительное почечное повреждение, как острое, так и длительно существующее, ассоциируется с высокой общей и сердечно-сосудистой смертностью [7,8].

Распространенность хронической дисфункции почек сопоставима с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и СД, достигает в общей популяции 5-15%, увеличивается с возрастом и развитием сердечно-сосудистой патологии и/или СД до 40% и более [7-10].

Сведения об авторах:

**Кобалава Жанна Давидовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН

**Виллевалде Светлана Вадимовна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН

**Ефремовцева Марина Алексеевна** – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН

В последние десятилетия неуклонно возрастает и частота развития острого нарушения функции почек. Было показано, что даже незначительное повышение сывороточного креатинина (СКр)  $>0,3$  мг/дл (26,6 мкмоль/л) ассоциируется с ростом смертности, при этом подтверждено наличие биологического градиента: более тяжелое нарушение функции почек ассоциируется с более высоким риском общей и сердечно-сосудистой летальности [11-15]. Это позволило трансформировать расплывчатый термин «острая почечная недостаточность» в четко очерченный симптомокомплекс «острое повреждение почек» (ОПП) с определенными временными и лабораторными критериями, которыми пользуются в настоящее время во всем мире [16-18].

Современная концепция кардиоренальных синдромов была представлена С. Ronco с соавторами в 2008 г., которые на основании особенностей патофизиологических процессов, временных факторов и причин дисфункции почек или сердца выделили 5 основных типов кардиоренальных взаимоотношений [19]. Однако предложенная классификация имеет определенные ограничения и недостатки: так, определить хронологический порядок вовлечения органов в порочный круг кардиоренальных взаимодействий зачастую не представляется возможным, а в разные временные периоды заболевания возможна взаимная трансформация синдромов. Кроме того, стало ясно, что вариантов течения этой патологии значительно больше [20].

В качестве основных причин дисфункции кардиоренальных взаимодействий у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) в настоящее время рассматриваются гемодинамические механизмы, обусловленные снижением сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления, развитием гипоперфузии паренхимы почек, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, увеличением продукции натрийуретических пептидов (ANP и BNP) и аргинин вазопрессина, которые действуют на терминальную часть нефрона, влияя на экскрецию и реабсорбцию воды и натрия, нарушая тем самым водно-солевой баланс в организме. Не последнюю роль играют и ятрогенные воздействия медикаментозной и интервенционной терапии [21-24].

При ОДХСН развитие ОПП ассоциируется с более высоким риском общей и кардиальной смертности, более продолжительной госпитализацией и частотой повторных госпитализаций, а также прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) при ее наличии до 4-5 стадии [25,26]. В то же время, имеющиеся данные об особенностях течения данной патологии весьма ограничены, крупных исследований в этой области проведено немного, а данные отдельных авторов противоречивы [27-30].

Изучение распространенности кардиоренальных взаимосвязей, предикторов развития, вариантов течения и исходов ОПП у больных с ОДХСН представляет актуальной задачей, решение которой позволит разработать рекомендации для первичной и вторичной профилактики острого кардиоренального синдрома.

## Материал и методы

В исследование были включены 278 человек с клиническими проявлениями ОДХСН, поступивших в кардиологическое отделение городской клинической больницы г. Москвы.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование (сбор анамнеза, антропометрическое и физическое исследование больного, измерение АД, ЧСС). Лабораторно-инструментальное обследование включало в себя клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови при поступлении и в динамике, ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ).

Для оценки функционального состояния почек на основании уровня СКр рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI [31]. В качестве дополнительных параметров, помимо уровня СКр, оценивали уровень мочевины, электролитов (калий, натрий, хлор).

ОДХСН диагностировали на основании общепринятых критериев: быстрое внезапное нарастание симптомов сердечной недостаточности у пациентов с ранее диагностированной ХСН при наличии объективных признаков поражения сердца (систолическая и/или диастолическая дисфункция по данным ЭХО-КГ) [32].

ХБП диагностировали на основании критериев последних российских и международных рекомендаций [33-35]. ОПП диагностировали согласно рекомендациям KDIGO (2012) [18]. Внебольничное ОПП диагностировали при снижении СКр за период госпитализации относительно дня поступления, а ОПП, развившееся в стационаре, расценивали как внутрибольничное (госпитальное). ОПП считали транзиторным при снижении уровня СКр до исходных значений ( $\pm 10\%$ ) к моменту выписки, в противном случае его определяли как персистирующее. ОПП у больных без ХБП расценивали как ОПП de novo, а при развитии ОПП у пациентов с известной ХБП – как ОПП на фоне ХБП.

При поступлении статус гидратации оценивали на основании данных биоимпедансного векторного анализа (БИВА), который выполнялся с помощью биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс» (Россия). Электрический импеданс Z биологических тканей имеет два компонента: активное R (субстрат – внеклеточная и внутриклеточная жидкости) и реактивное Xc сопротивление (субстрат – клеточные мембраны). Биоэлектрические параметры (R и Xc) оценивали по стандартной одночастотной методике на частоте 50кГц.

**Table 1. Comparison of clinical and demographic characteristics of patients with acute decompensation of chronic heart failure**

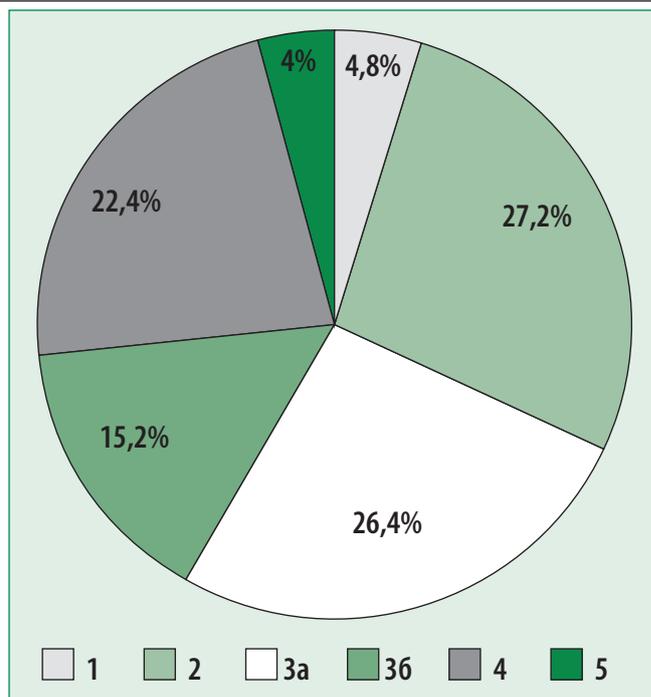
**Таблица 1. Сравнительная клиничко-демографическая характеристика больных с ОДХСН (n=278)**

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	154 (55,4)
Возраст, лет	69,7±10,2
Курение, n (%)	133 (47,8)
Употребление алкоголя, n (%)	85 (30,6)
Длительность ХСН, лет	4,5±2,3
Анамнез декомпенсации ХСН с госпитализациями, n (%)	195 (70)
ХСН, II-IV функциональный класс по NYHA, n (%)	236 (84,9)
Инфаркт миокарда в анамнезе n (%)	131 (47,1)
Инсульт в анамнезе, n (%)	36 (12,9)
Заболевания периферических артерий, n (%)	15 (5,4)
Артериальная гипертония, n (%)	251 (90,3)
Хроническая болезнь почек, n (%)	125 (45)
Первичное заболевание почек, n (%)	61 (21,9)
Фибрилляция предсердий, n (%)	128 (46)
Сахарный диабет, n (%)	92 (33,1)
Ожирение, n (%)	155 (55,8)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	96 (34,5)
Анемия, n (%)	113 (40,6)
Систолическое АД, мм рт. ст.	142±30
Диастолическое АД, мм рт. ст.	84±7
ЧСС, уд/мин	89±20

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – число сердечных сокращений; NYHA – New York Heart Association

Величина компонентов импеданса приведена к росту. Меньшие значения R и Xс соответствуют более выраженной гидратации.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для количественных показателей рассчитывалось среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Манн-Уитни. Различия средних величин считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .



**Figure 1. Distribution of patients with CKD stages according to GFR**

**Рисунок 1. Распределение пациентов по стадиям ХБП в зависимости от СКФ.**

## Результаты

Клиничко-демографические данные пациентов представлены в табл. 1.

ХБП была выявлена у 125 (45%) пациентов с ОДХСН, включенных в исследование. Примерно у половины больных ( $n=61$ , 48,8%) причиной ХБП являлось первичное заболевание почек (хронический пиелонефрит – 53%, почечнокаменная болезнь – 36%). На догоспитальном этапе ХБП была диагностирована у 72 (57,6%) пациентов, у остальных диагноз был установлен в стационаре на основании анализа медицинской документации и результатов обследования. Критериям ХБП не соответствовал 31 (11%) пациент с СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> без каких-либо указаний на патологию почек в анамнезе. По тяжести нарушения функции почек больные с ХБП распределились следующим образом (рис. 1). Стадия 3a встречалась несколько чаще, чем 3b – 33 (26,4%) и 19 (15,2%), соответственно.

ОПП развилось у 121 (43,5%) пациентов. Больные с ОПП и стабильной функцией почек не различались по возрасту и полу, длительности течения ХСН, анамнезу госпитализаций по поводу ОДХСН. Пациенты с ОПП по сравнению с больными без ОПП реже курили (38,8 и 54,8%,  $p < 0,01$ ), у них чаще встречался инфаркт миокарда в анамнезе (70,3 и 29,3%,  $p < 0,001$ ), стенокардия напряжения (59,5 и 31,2%;  $p < 0,001$ ), уровни САД при поступлении  $< 120$  (20,7 и 8,9%;  $p = 0,01$ ) и  $< 110$  мм

**Table 2. Laboratory findings on admission in patients with CHF, depending on the development of acute renal injury**  
**Таблица 2. Лабораторные показатели при поступлении больных с ОДХСН в зависимости от развития ОПП**

Параметр	ОПП+ (n=121)	ОПП- (n=157)	P
СКр, мкмоль/л	144±85	110±52	0,001
СКр выше медианы (100 мкмоль/л), n (%)	73(60,3)	65(41,4)	0,002
СКФ <sub>СКД-ЕРЛ</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	50±22	59±19	0,001
СКФ <sub>СКД-ЕРЛ</sub> <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	75(62)	80(51)	0,07
СКФ <sub>СКД-ЕРЛ</sub> ниже медианы (<54 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), n (%)	69(57)	67(42,7)	0,02
СКФ <sub>СКД-ЕРЛ</sub> ниже 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	28(23,1)	6(3,8)	<0,001
Мочевина сыворотки, ммоль/л	14,2±9,7	8,8±3,4	<0,001

ОПП – острое повреждение почек; СКр – креатинин сыворотки; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

**Table 3. Comparative characteristics of patients with stable renal function, community-acquired and hospital acute kidney injury**  
**Таблица 3. Сравнительная характеристика больных со стабильной функцией почек, внебольничным и госпитальным ОПП**

Параметр	Без ОПП (n=157)	Внебольничное ОПП (n=57)	Госпитальное ОПП (n=64)
Мужчины, n (%)	85 (54,1)	45 (78,9)**	24 (37,5)***
Возраст, лет	70,1±10	66,2±10,2**	71,8±9,8††
Курение, n (%)	86 (54,8)	37 (64,9)	10 (15,6)***
Употребление алкоголя, n (%)	47 (29,9)	30 (52,6)**	8 (12,5)***
Анамнез госпитализаций с ОДХСН, n (%)	108 (68,8)	36 (63,2)	51 (79,7)†
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	46 (29,3)	34 (59,7)***	51 (79,7)***
САД, мм рт.ст.	144±27	130±38***	149±25†††
ДАД, мм рт.ст.	86±18	78±20**	87±9†††
СКр, мкмоль/л	110±52	163±97***	128±69††
Натрий сыворотки, ммоль/л	142,5±2,9	140,8±3,5*	142,9±4,1†
Хс, Ом/м	21,9±6,4	22,5±6,1	15,4±6,4***
Внутрибольничная смертность, n (%)	6 (3,8)	6 (10,5)	9 (14,1)*

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 по сравнению с группой без ОПП; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой внебольничного ОПП

ОПП – острое повреждение почек; СКр – креатинин сыворотки; ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; Хс – реактивное сопротивление

рт.ст. (15,7 и 4,5%; p=0,001). Пациенты с ОПП характеризовались более выраженными нарушениями функции почек при поступлении (табл. 2) и явлениями гипергидратации по данным БИВА, о чем свидетельствовали более низкие значения активного R (224,7±48,8 и 250,3±61,9 Ом/м; p<0,01) и реактивного Хс (18,7±7,2 и 21,9±6,4 Ом/м; p<0,01) сопротивлений. Внутрибольничная смертность также была выше в группе с ОПП (12,4 и 5%; p<0,01).

#### **Клинические варианты острого повреждения почек у пациентов с ОДХСН**

В зависимости от сроков развития ОПП, анамнеза ХБП и характера течения были выделены и проанализированы шесть клинических вариантов ОПП: внебольничное и госпитальное, de novo и на фоне ХБП, транзиторное и персистирующее (табл. 3-5). Частота различных фенотипов ОПП представлена на рис. 2.

#### **Внебольничное и госпитальное острое повреждение почек**

В группе внебольничного ОПП по сравнению с группами госпитального ОПП и без ОПП преобладали мужчины, курящие и употребляющие алкоголь пациенты, у них чаще встречался инфаркт миокарда в анамнезе (79,7 и 59,7%; p<0,05) (табл. 3). Пациенты с внебольничным ОПП были моложе, характеризовались более низким уровнем САД, ДАД и натрия сыворотки, более высоким уровнем СКр при поступлении (табл. 3).

В группах с госпитальным ОПП и без ОПП параметры функционального состояния почек при поступлении значимо не различались, лишь количество больных со значениями СКр, соответствующих области 4-го квартиля (>132 мкмоль/л), было выше в группе с ОПП (39,1 и 9,6%; p<0,001). По сравнению с пациентами других двух групп они характеризовались большей частотой предшествующих госпитализаций по поводу ОДХСН, бо-

**Table 4. Comparative characteristics of patients with stable renal function, acute renal damage de novo and acute kidney damage in CKD**

**Таблица 4. Сравнительная характеристика больных со стабильной функцией почек, ОПП de novo и ОПП на фоне ХБП**

Параметр	Без ОПП (n=157)	ОПП de novo (n=63)	ОПП+ХБП (n=58)
Анамнез госпитализаций с ОДХСН, n (%)	108 (68,8)	35 (55,6)	51 (87,9)****
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	46 (29,3)	33 (52,4)**	52 (89,7)****
Стенокардия, n (%)	49(31,2)	30(47,6)*	42(72,4)****
АГ, n (%)	140 (89,2)	54 (85,7)	57 (98,3)**
СД 2 типа, n (%)	49 (31,2)	15 (23,8)	28 (48,3)**
Анемия, n (%)	63 (40,1)	14 (22,2)*	36 (62,1)****
ЧСС, уд/мин	88±17	98±24*	83±19†
СКр, мкмоль/л	110±52	105±43*	189±98****
Натрий сыворотки, ммоль/л	142,5±2,9	145,2±2,9***	140,1±3,1†††
R, Ом/м	250,3±61,9	211,4±40,5**	233,6±52,2†
Xс, Ом/м	21,9±6,4	17,5±9,5	19,4±5**
Внутрибольничная смертность, n (%)	6 (3,8)	9 (14,3)*	6 (10,4)

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 по сравнению с группой без ОПП; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой ОПП de novo  
 ОПП – острое повреждение почек; ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет;  
 ЧСС – частота сердечных сокращений; СКр – креатинин сыворотки; R – активное сопротивление; Xс – реактивное сопротивление

**Table 5. Comparative characteristics of patients with stable renal function, transient and persistent acute kidney injury**

**Таблица 5. Сравнительная характеристика больных со стабильной функцией почек, транзиторным и персистирующим ОПП**

Параметр	Без ОПП (n=157)	Транзиторное ОПП (n=65)	Персистирующее ОПП (n=56)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	46 (29,3)	41 (63,1)***	44 (78,6)***
Стенокардия, n (%)	49 (31,2)	38 (58,5)***	34 (60,7)***
Инсульт в анамнезе, n (%)	24 (15,3)	2 (3,1)*	10 (17,9)††
СД 2 типа, n (%)	49 (31,2)	12 (18,5)	31 (55,4)****
ХОБЛ, n (%)	47 (29,9)	21 (32,3)	28 (50)***
САД, мм рт.ст.	144±27	137±40*	143±23†
САД <110 мм рт.ст. n (%)	7 (4,5)	15 (23,1)***	4 (7,1)†
СКр при поступлении, мкмоль/л	110±52	133±65***	158±102*
Гемоглобин, г/дл	12,9±2,2	12,7±2,3	11,7±2,1**††
ФВ ЛЖ, %	45±13	53±15***	42±14†††
ФВ ЛЖ <35%, n (%)	30 (19,1)	9 (13,9)	17 (30,4)†
R, Ом/м	250,3±61,9	229,6±39,5*	217,7±59,6**
Xс, Ом/м	21,9±6,4	21,4±7	14,8±5,5****†
Внутрибольничная смертность, n (%)	6 (3,8)	1 (1,5)	14 (25)****

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 по сравнению с группой без ОПП; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой транзиторного ОПП  
 ОПП – острое повреждение почек; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САД – систолическое артериальное давление;  
 ДАД – диастолическое артериальное давление; СКр – креатинин сыворотки; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; R – активное сопротивление;  
 Xс – реактивное сопротивление

лее выраженной степенью гидратации, оцененной по БИВА (табл. 3).

Пациенты с госпитальным ОПП по сравнению с пациентами без ОПП реже амбулаторно получали те-

рапию бета-адреноблокаторами (31,3 и 49,7%; p=0,01) и петлевыми диуретиками (18,8 и 37,6%; p<0,001), однако им чаще, чем больным с внебольничным ОПП впервые в стационаре назначалась тера-

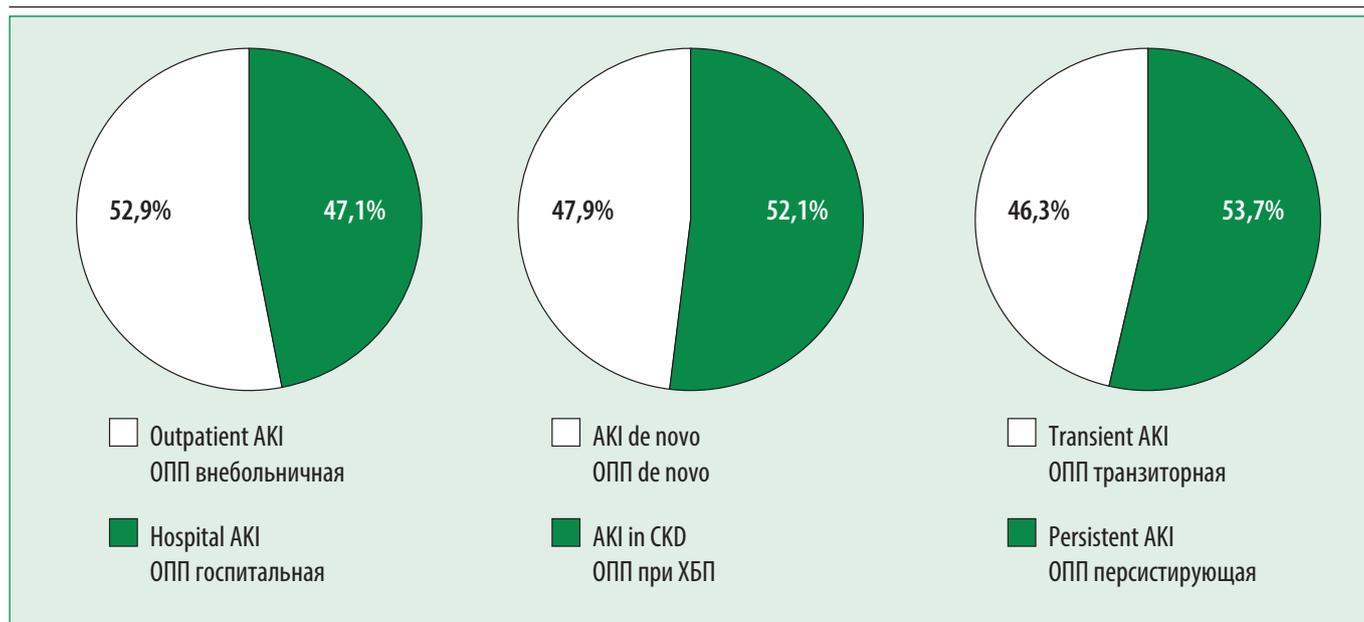


Figure 2. The rate of the different clinical variants of acute renal injury

Рисунок 2. Частота различных клинических вариантов острого повреждения почек

Note: AKI - acute kidney injury / Примечание: ОПП - острое повреждение почек.

пия ингибиторами АПФ (50 и 26,3%;  $p < 0,01$ ), верошпироном (54,7 и 28%;  $p < 0,01$ ), препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) (42,2 и 24,6%;  $p = 0,04$ ).

Риск внутрибольничной смертности был выше у больных с госпитальным ОПП по сравнению с пациентами без ОПП. В группе пациентов с внебольничным ОПП внутрибольничная смертность не отличалась от таковой в других группах сравнения (табл. 3).

#### Острое повреждение почек de novo и на фоне хронической болезни почек

Пациенты с ОПП на фоне ХБП по сравнению с пациентами с ОПП de novo и больными без ОПП характеризовались большей частотой госпитализаций по поводу ОДХСН в анамнезе, большей частотой АГ, СД, анемии, более высоким СКр при поступлении (табл. 4). У пациентов с ОПП de novo и на фоне ХБП чаще встре-

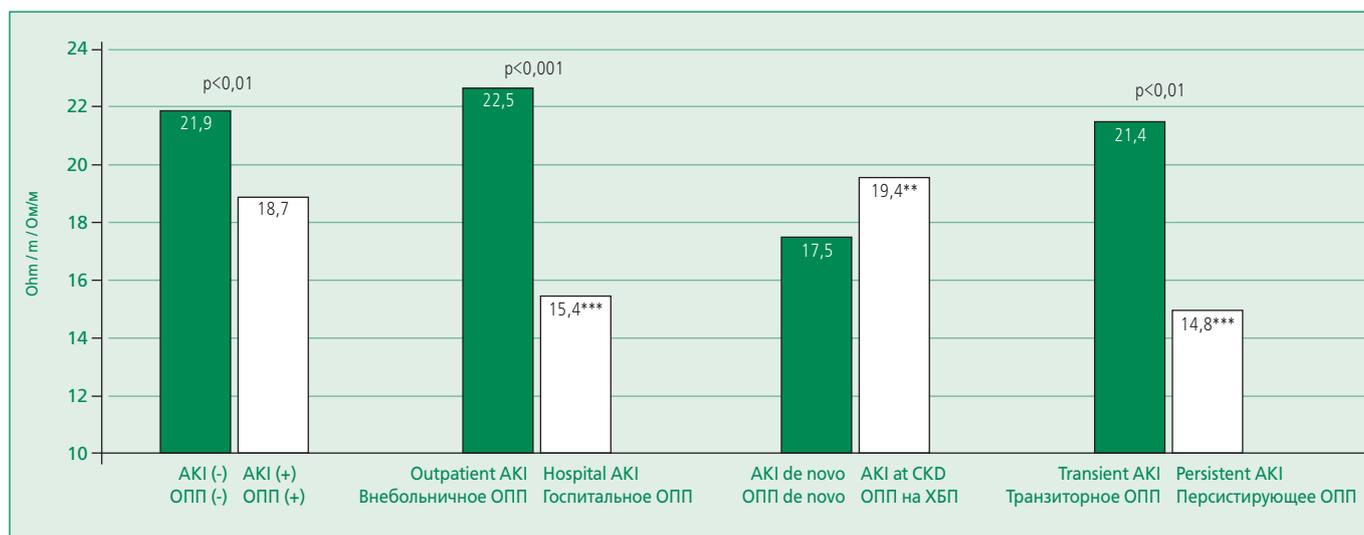
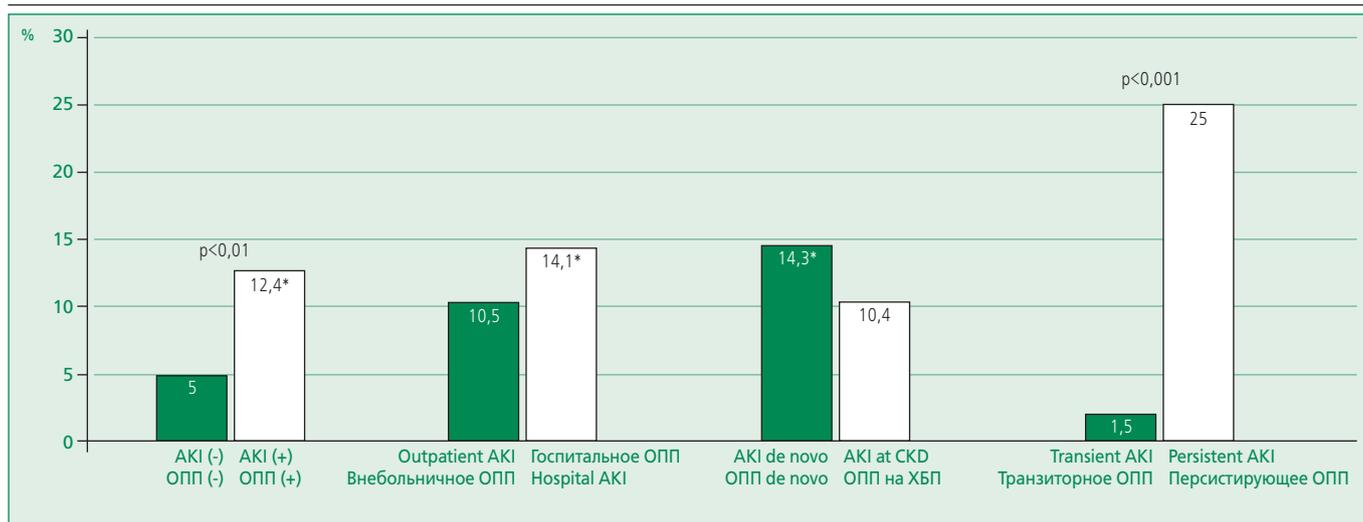


Figure 3. The reactance  $X_c$  (Ohm / m) at various clinical variants of acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure

Рисунок 3. Реактивное сопротивление  $X_c$  (Ом/м) при различных клинических вариантах острого повреждения почек у пациентов с ОДХСН.

AKI - acute kidney injury, CKD - chronic kidney disease. \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  vs group AKI (-)

ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек. \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с группой ОПП (-)



**Figure 4. In-hospital mortality (%) at various clinical variants of acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure**

**Рисунок 4. Внутрибольничная смертность (%) при различных клинических вариантах острого повреждения почек у пациентов с ОДХСН.**

AKI - acute kidney injury, CKD - chronic kidney disease. \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  vs group AKI (-)

ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек. \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с группой ОПП (-)

чался инфаркт миокарда в анамнезе и стенокардия напряжения, чем в группе со стабильной функцией почек.

У пациентов с ОПП de novo в отличие от пациентов двух групп сравнения реже встречалась анемия. Больные характеризовались меньшим уровнем СКр при поступлении, более высокой ЧСС, степенью гидратации, риском внутрибольничной смертности (табл. 4). Пациенты с ОПП на фоне ХБП не отличались от пациентов со стабильной функцией почек по исходам.

Пациенты с ОПП de novo по сравнению с больными без ОПП реже амбулаторно получали терапию бета-адреноблокаторами (20,6 и 49,7%;  $p < 0,001$ ) и петлевыми диуретиками (15,9 и 37,6%;  $p = 0,002$ ), им чаще, чем больным с ОПП и ХБП впервые в стационаре назначали бета-адреноблокаторы (52,4 и 32,8%;  $p < 0,05$ ) и АСК (42,9 и 24,1%;  $p < 0,05$ ).

#### **Транзиторное и персистирующее острое повреждение почек**

Пациенты с ОПП (как транзиторным, так и персистирующим) по сравнению с пациентами без ОПП характеризовались более высокой частотой инфаркта миокарда в анамнезе, стенокардии, более высоким уровнем СКр при поступлении, более выраженной гидратацией по БИВА (меньшими значениями активного сопротивления R) (табл. 5). У пациентов с транзиторным ОПП по сравнению с больными двух других групп отмечались меньшие уровни САД при поступлении, более высокие значения ФВ ЛЖ, они реже имели инсульт в анамнезе. Пациенты с персистирующим ОПП по сравнению с больными без

ОПП или с транзиторным ОПП чаще страдали СД, ХОБЛ, характеризовались меньшим уровнем гемоглобина, меньшими значениями реактивного сопротивления Xс, более высоким риском внутрибольничной смертности. Пациенты с транзиторным ОПП и больные без ОПП не различались по риску этого исхода.

Пациенты с персистирующим ОПП по сравнению с пациентами без ОПП реже амбулаторно получали терапию петлевыми диуретиками (16,1 и 37,6%,  $p < 0,05$ ).

#### **Статус гидратации, оцененный по БИВА, при различных клинических вариантах острого повреждения почек**

Анализ параметров, по которым различаются пациенты с разными клиническими вариантами ОПП и пациенты без ОПП, показал, что общим отличием является более выраженная гидратация у пациентов с ОПП. При этом только пациенты с ОПП в целом, госпитальным и транзиторным ОПП характеризовались меньшими значениями реактивного сопротивления Xс (рис. 3), а пациенты с ОПП de novo – меньшими значениями активного сопротивления R (свидетельствующими о большей гидратации) по сравнению с больными без ОПП.

#### **Прогностическое значение различных клинических вариантов острого повреждения почек**

Суммируя данные о прогностическом значении ОПП и его фенотипов у пациентов с ОДХСН, следует сказать, что ОПП в целом ассоциировано с более высоким риском внутрибольничной смертности. Однако риск

внутрибольничной смертности по сравнению с пациентами без ОПП достоверно увеличивается только у больных с госпитальным ОПП, ОПП de novo и персистирующим ОПП. Обращает внимание, что именно эти прогностически неблагоприятные варианты ОПП отличались от группы без ОПП более выраженной гидратацией, оцененной по БИВА, а также меньшей частотой назначения петлевых диуретиков и бета-блокаторов на амбулаторном этапе. Риск внутрибольничной смертности в группах больных с внебольничным ОПП, ОПП на фоне ХБП и транзиторным ОПП достоверно не отличается от такового в группе пациентов со стабильной функцией почек (рис. 4).

## Обсуждение

Нарушение функционального состояния почек часто встречается у пациентов с ХСН (45-63,6%) и является независимым негативным прогностическим фактором повторных госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти [36,37]. ОДХСН является одной из основных причин госпитализации этих больных [38,39] и осложняется развитием ОПП, по данным различных авторов, в 24-70% случаев [40-42]. По нашим данным распространенность острой и хронической дисфункции почек у пациентов с ОДХСН составляет 67,6%, при этом ОПП было выявлено в 43,5% случаев, хроническая болезнь почек – у 45% больных.

Было выявлено 6 фенотипов развития ОПП: внебольничное и госпитальное, de novo и на фоне ХБП, транзиторное и персистирующее. Госпитальное ОПП чаще развивалось у женщин с анамнезом частых регоспитализаций в связи с ОДХСН, не получавших адекватной терапии ХСН на амбулаторном этапе и, соответственно, поступавших с более выраженной степенью гидратации, оцененной по БИВА. В настоящее время венозный застой рассматривается в качестве ведущего механизма развития ОПП у больных ОДХСН. Дополнительным фактором риска в данной ситуации могло быть назначение таким пациентам впервые ингибиторов АПФ (50 и 26,3%,  $p < 0,01$ ), что, особенно в сочетании с интенсивной терапией петлевыми диуретиками, может привести к снижению фильтрационного давления [43]. Риск внутрибольничной смертности у этих пациентов был выше по сравнению с пациентами без ОПП. В группе внебольничного ОПП по сравнению с группами госпитального ОПП и без ОПП преобладали мужчины, курящие и употребляющие алкоголь пациенты, у них чаще встречался инфаркт миокарда в анамнезе, что позволяет предположить у них смешанный генез ХСН.

Пациенты с ОПП на фоне ХБП характеризовались большей частотой госпитализаций по поводу ОДХСН

в анамнезе, у них чаще встречались АГ, СД, анемия, СКр при поступлении был выше, чем у больных с ОПП de novo и без ОПП. При ОПП de novo отмечались более выраженные явления гипергидратации, больные реже получали стандартную терапию ХСН на амбулаторном этапе в полном объеме – им реже назначались бета-блокаторы и петлевые диуретики. В этой группе риск внутрибольничной смерти был выше, чем в группе со стабильной функцией почек (14,5 и 5%,  $p < 0,05$ ), в то время как по данным Zhou Q. и соавт. смертность в группе с ОПП на фоне ХБП была выше и достигала 24,5% ( $p < 0,05$ ) [20]. Можно предположить, что ведущей причиной более тяжелого течения ОПП de novo и его негативного влияния на прогноз является неадекватная терапия больных этой группы вне стационара.

У пациентов с транзиторным ОПП по сравнению с больными двух других групп отмечались меньшие уровни АД при поступлении, более 20% больных поступили с САД менее 110 мм рт.ст., что позволяет предположить в качестве причины развития этого варианта ОПП системную гипотонию и гипоперфузию почечной ткани [43]. Пациенты с персистирующим ОПП чаще страдали СД, хронической обструктивной болезнью легких, характеризовались меньшим уровнем гемоглобина, меньшими значениями реактивного сопротивления Хс, они реже амбулаторно получали терапию петлевыми диуретиками, у них был самый высокий (25%) риск внутрибольничной смерти [44].

## Заключение

Таким образом, установлена высокая (67,6%) частота кардиоренальных взаимодействий у пациентов, госпитализированных с ОДХСН. В этой популяции больных широко распространена ХБП (45%), часто развивается ОПП (43,5%). Прогностически неблагоприятными (ассоциированными с более высоким риском внутрибольничной смертности) вариантами ОПП являются госпитальное ОПП, ОПП de novo, персистирующее. Пациенты с данными фенотипами ОПП характеризовались более выраженной гидратацией, неадекватной амбулаторной терапией (низкой частотой назначения петлевых диуретиков и бета-адреноблокаторов).

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9731): 2073-81.
2. Middleton R.J., Foley R.N., Hegarty J. et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 88-92.
3. Segura J., Garcia-Donair J., Praga M., Ruilope L.M. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 17 (Suppl 2): 136-40.
4. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
5. Collins A.J., Vassalotti J.A., Wang C. et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (Suppl 3): 71-7.
6. Herzog C. Kidney disease in cardiology. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(8): 42-6.
7. McCullough P.A., Li S., Jurkovic C.T. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (Suppl 2): 38-45.
8. Foley R., Murray A., Li S. et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489-95.
9. McClellan W.M., Resnick B., Lei L. et al. Prevalence and severity of chronic kidney disease and anemia in the nursing home population. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11: 33-41.
10. Collins A.J., Foley R.N., Herzog C. et al. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 1-374.
11. 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: 136-41.
12. Jose P., Skali H., Anavekar N. et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2886-91.
13. Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E. et al. Prognostic value of transient and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99(7): 939-42.
14. Lassnigg A., Schmid E.R., Hiesmayr M. et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 2008; 36: 1129-37.
15. Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M. et al. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail*. 2003; 9: 13-25.
16. 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; 11: R31.
17. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure - definition, outcome 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: 204-12.
18. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int., (Suppl)* 2012; 2: 1-138.
19. Ronco C., McCullough P., Anker S. et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-11.
20. Zhou Q., Zhao C., Xie D. et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes. *BMC Nephrology* 2012; 13: 51.
21. Virzi G.M., Clementi A., Brocca A. et al. The hemodynamic and nonhemodynamic crosstalk in cardiorenal syndrome type 1. *Cardiorenal Med* 2014; 4:103-12.
22. Haase M., Muller C., Damman K. et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013; 182: 99-116.
23. Hillege H.L., Girbes A.R., De Kam P.J. et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 111: 203-10.
24. Schrier R.W., Abraham W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
25. Adams 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: 209-16.
26. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. 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: 768-77.
27. Massie B.M., O'Connor C.M., Metra M. et al. PROTECT Investigators and Committees. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 1419-28.
28. Chen H.H., Anstrom K.J., Givertz M.M. et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 2533-43.
29. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail* 2006; 12: 257-62.
30. 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: 61-7.
31. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
32. Mareev V.J., Ageev F.T., Arutjunov G.P. et al. National guidelines OSSH, the RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Serdechnaja Nedostatochnost'* 2013; 7(81): 379-472. In Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОСШ, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная Недостаточность 2013; 7 (81): 379-472).
33. National guidelines. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. St.Peterburg: Levsha; 2012. In Russian (Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Санкт-Петербург: Левша; 2012).
34. Clinical guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardiovascular nefroproteksii strategy. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal* 2014; 8(112): 7-37. In Russian (Клинические рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский Кардиологический Журнал 2014; 8 (112): 7-37).
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013; 3: 1-150.
36. Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W. et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 393-8.
37. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18e209.
38. Campbell R.C., Sui S., Filippatos G. et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 186-93.
39. Storrow A.B., Jenkins C.A., Self W.H. et al. The burden of acute heart failure on us emergency departments. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 269e77.
40. 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: 136-41.
41. Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarino V. et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or = 65 years of age with heart failure. *Am J Card* 2000; 85: 1110-13.
42. 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: 1216-22.
43. McCullough P.A., Kellum J.A., Mehta R.L. et al. ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. *Contrib Nephrol Basel Karger* 2013; 182: 99-116.
44. Hsu C.Y., Chertow G.M., McCulloch C.E. et al. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 891-8.

Поступила: 11.04.2016

Принята в печать: 21.04.2016