Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

АНДРИАМАНУЭРИ РОБИНСОН ТСИМИН

РОЛЬ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК, НАТРИЙУРЕЗА И ВЕНОЗНОГО ЗАСТОЯ В ОПТИМИЗАЦИИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Кобалава Жанна Давидовна
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 12

1.1. Острое почечное повреждение при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности 12

1.2. Венозный застой при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: значение инструментальной оценки по протоколу VEXUS 20

1.3. Оптимизация диуретической терапии на основании показателей натрийуреза у пациентов с ОДХСН 27

1.4. Значение и прогностическая роль биологических маркеров у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью 30

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 40

2.1. Дизайн исследования 40

2.2. Методы исследования 46

2.2.1. Общее клиническое обследование 46

2.2.2. Лабораторное исследование 46

2.2.3. Оценка функционального состояния почек 47

2.2.4 Степени тяжести сердечной недостаточности оценивали по функциональному классу 48

2.2.5. Электрокардиографическое исследование 48

2.2.6. Эхокардиографическое исследование 48

2.2.7. Ультразвуковое исследование легких 49

2.2.8. Оценка венозного застоя по протоколу VExUS 50

2.2.9. Алгоритм выбора и коррекции диуретической терапии на основании натрийуреза у пациентов с ОДХСН в условиях ОРИТ 51

2.3. Статистическая обработка результатов исследования 52

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ 53

3.1. Изучение клинико-прогностической роли острого почечного повреждения у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.....53

3.2. Изучить роль комплексной оценки кардиальных и почечных биомаркеров, а также венозного застоя в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с ОДСН в течение 12 месяцев.....67

3.3. Изучение роли почечного венозного застоя в ранней диагностике и тактике лечения острого почечного повреждения у пациентов с ОДХСН.....69

3.4. Определение клинико-прогностической ценности почечного венозного застоя, кардиальных и почечных биомаркеров, в отношении общей смертности у пациентов с ОДХСН в течение года наблюдения.....78

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ 91

ВЫВОДЫ 108

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 109

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 110

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острый кардиоренальный синдром (ОКРС) часто наблюдается у пациентов при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) и сопровождается высокой частотой неблагоприятных исходов. Возникновение острого повреждения почек (ОПП) сопровождается увеличением длительности госпитализации, повышением частоты повторных госпитализаций по поводу ХСН, ускоренным прогрессированием хронической болезни почек до терминальной стадии, а также ростом сердечно-сосудистой и общей смертности [6,177,218,223,239]. Несмотря на клиническую значимость проблемы, раннее выявление ОПП у пациентов с ОДХСН остается сложной задачей.

Большой интерес представляет возможность оценки и мониторирования венозного застоя с использованием ультразвукового протокола VExUS, включающего допплерографическую оценку печеночных, портального и внутрипочечных вен с полуколичественной балльной шкалой. Ряд исследований показал, что VExUS превосходит традиционные методы в прогнозировании развития ОПП у различных категорий пациентов, включая больных с ХСН и кардиоренальными синдромами [5,30]. Другим перспективным направлением является оценка связи натрийуреза, нарушение которой при ОДХСН часто требует применения высоких доз петлевых диуретиков, с выраженностью общего и почечного застоя [57,138,161].

Комбинированная оценка натрийуреза и венозного застоя, в том числе почечного, по проколу VExUS потенциально позволяет не только выявлять пациентов с высоким риском ОПП на более ранних стадиях, но и определять оптимальную тактику диуретической терапии, включая подбор доз и схем введения диуретиков. Такой подход способен повысить точность стратификации риска, минимизировать почечные осложнения и улучшить исходы лечения в отделении интенсивной терапии.

Однако, несмотря на наличие данных о натрийурезе и венозном застое, их взаимосвязь и совокупная клинико-прогностическая значимость в рамках единой

модели стратификации риска ОПП у пациентов с ОДХСН остаются недостаточно изученными.

Степень разработанности темы

Острое почечное повреждение (ОПП) является одним из наиболее частых и грозных осложнений у пациентов, госпитализированных с ОДХСН. Взаимосвязь между сердцем и почками носит сложный, двунаправленный характер, где дисфункция одного органа неизбежно влечет за собой нарушения в работе другого, запуская порочный круг патологических процессов [89]. Несмотря на значительные успехи в лечении сердечной недостаточности (СН), развитие ОПП в ходе госпитализации по-прежнему ассоциируется с ухудшением прогноза, увеличением длительности пребывания в стационаре, ростом затрат на лечение и повышением смертности [54,221].

ОПП развивается у значительной части пациентов с ОДХСН. По данным ретроспективного исследования, проведенного в 2023-2024 гг., ОПП было диагностировано у 25% из 512 госпитализированных пациентов, а его развитие ассоциировано с более длительной госпитализацией (в среднем 12 дней против 8,6 дней у пациентов без ОПП) и тенденцией к увеличению внутрибольничной летальности [221]. В метаанализе 2014 года показано, что как исходное нарушение функции почек, так и ее ухудшение в процессе лечения (Worsening Renal Function) являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов и смертности при СН [54].

Современные данные кардинально изменили представление о доминирующих механизмах развития ОПП при ОДХСН. Историческая концепция "низкого выброса" (low-flow), предполагавшая, что ОПП является следствием снижения сердечного выброса и артериальной гипоперфузии почек, уступила место концепции венозного застоя (congestion). В исследовании Banerjee D. и соавт. (2025) было продемонстрировано, что у пациентов с ОДХСН, у которых развилось ОПП, ЦВД было значительно выше (18±7 см вод. ст.), чем у пациентов без ОПП (12±6 см вод. ст.), в то время как сердечный индекс и артериальное давление значимо не

различались. Риск ОПП возрастал по мере увеличения ЦВД, достигая 75% при значениях ЦВД > 24 см вод. ст [24].

Диагностика ОПП традиционно основывается на динамике уровня сывороточного креатинина и диуреза (критерии KDIGO). Однако креатинин является отсроченным и не всегда надежным маркером почечной дисфункции, особенно в условиях СН, где на его уровень влияют мышечная масса, нутритивный статус и гемодилюция. В последние годы предложен ряд новых биомаркеров (NGAL, KIM-1, цистатин С, интерлейкин-18, CA-125, NT-proBNP, альбумин/креатинин, TIMP-2, IGFBP7), позволяющих выявлять ранние изменения почечной функции, что нашло отражение в консенсусных рекомендациях ADQI (Acute Dialysis Quality initiative) [177]. При анализе зарубежных работ показано, что выраженный венозный застой по VExUS и особенности допплеровских кривых оказывают влияние на формирование органной дисфункции, прежде всего ОПП и летальности в течение 12 мес [37,93,94, 205]. Однако, несмотря на накопленные данные о биомаркерах, натрийурезе и венозном застое, их ассоциации и клинико-прогностической значимости в единой комплексной модели стратификации риска ОПП у пациентов с ОДХСН не изучена.

Таким образом, комплексное использование современных лабораторно-инструментальных методов (биомаркеры повреждения почек и VExUS) для диагностики ОКРС, прогнозирования его исходов является актуальной и малоизученной проблемой современной кардиологии.

Цель исследования

Изучить роль комплексной оценки биомаркеров повреждения почек, натрийуреза и венозного застоя в оптимизации ведения пациентов с ОДХСН.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-прогностическую роль острого почечного повреждения у пациентов с ОДХСН.

2. Изучить роль комплексной оценки кардиальных и почечных биомаркеров, а также венозного застоя в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с ОДХСН в течение года наблюдения.

3. Изучить роль почечного венозного застоя и натрийуреза в ранней диагностике и тактике лечения острого почечного повреждения у пациентов с ОДХСН.

4. Определение клинико-прогностической ценности венозного застоя, кардиальных и почечных биомаркеров как отдельных методов оценки в отношении общей смертности у пациентов с ОДХСН в течение года наблюдения

Научная новизна

Впервые изучена клинико-прогностическая роль ОПП у пациентов с ОДХСН. Показана высокая частота ОПП у пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ. Выявлены основные предикторы случаев смерти у пациентов с ОДХСН с ОПП и без ОПП в течение года наблюдения.

Установлено, что комбинированное применение трех методов (NT-proBNP, цистатин С, оценка венозного застоя VEXUS) по сравнению с использованием только двух методов (NT-proBNP и VEXUS) обеспечивает более точную в оценке риска общей смертности в течение года наблюдения у пациентов с ОДХСН и ОПП.

Впервые изучена роль почечного венозного застоя в ранней диагностике и тактике лечения острого почечного повреждения у пациентов с ОДХСН. Показано, что тяжелый венозный застой у пациентов с ОДХСН и выраженные нарушения почечного кровотока по данным VEXUS ассоциированы с повышенным риском развития ОПП и снижением натрийуретического ответа на первую дозу фуросемида

Впервые определена клинико-прогностическая ценность венозного застоя, кардиальных и почечных биомаркеров как отдельных методов оценки в отношении общей летальности у больных с ОДХСН в течение 12 месяцев наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что развитие ОПП у пациентов с ОДХСН ассоциируется с достоверно более выраженными признаками застоя, выявляемыми как клинически, так и по данным лабораторно-инструментальных исследований. У данной категории больных отмечались более высокие уровни NT-proBNP и СА-125, значимо более высокая частота тяжелого венозного застое GRADE 3, нарушением

почечного кровотока в виде монофазного, а также достоверно более высокими показателями воспалительного статуса и дефицитом железа. Выявлены основные предикторы смерти в группах пациентов с ОДХСН с ОПП и без ОПП.

Продемонстрированы преимущества использования комплексной оценки биомаркеров и венозного застоя в отношении риска общей смертности у пациентов с ОДХСН и ОПП в течение года наблюдения

Показана высокая частота венозного застоя и нарушения почечного кровотока у пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ. Выявлены достоверные ассоциации тяжелого венозного застоя и выраженных нарушений почечного кровотока по данным VEXUS у пациентов с ОДХСН с повышенным риском развития ОПП и снижением натрийуретического ответа на первую дозу фуросемида

Продемонстрирована высокая частота неблагоприятного исхода (общей смерти) в течение года наблюдения у пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ. Определены маркеры, позволяющие выделить группу пациентов с высоким риском общей смерти в течение года наблюдения

Положения, выносимые на защиту

1. Частота ОПП у пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ, составляет 52,3%. У пациентов с ОДХСН с ОПП частота общей смерти в течение года наблюдения составила 58%, тогда как в группе пациентов ОДХСН без ОПП 26,5%. Предикторами смерти в группе пациентов ОДХСН с ОПП были цистатин С, А/Кр в моче, NT-proBNP, и венозный застой GRADE 3 по протоколу VEXUS. Предиктором смерти у пациентов ОДХСН без ОПП был показатель СА-125.

2. Продемонстрировано значимое преимущество комплексной оценки биомаркеров и венозного застоя в отношении риска общей смертности у пациентов с ОДХСН и ОПП.

3. У всех пациентов с ОДХСН при поступлении был выявлен венозный застой по протоколу VExUS. Тяжелый венозный застой 3 степени наблюдался у 52,3% пациентов. Частота ОПП Частота ОПП при 1-й степени венозного застоя составляла 33,3%, при 2-й – 36,4%, при 3-й – 77,8%. Относительный риск развития

ОПП увеличивался у пациентов с 3 степенью венозного застоя составлял 2,33 (95%-й ДИ 1,38–3,95, $p < 0,001$). Монофазный почечный кровоток также ассоциировался с риском развития ОПП (ОР 3,61; 95%-й ДИ 1,82–7,14). Пациенты с ОДХСН с выраженным общем и почечном застоем имели меньший диурез и потребность в более высоких дозах фуросемида.

4. Частота неблагоприятного исхода (общей смерти) в течение года наблюдения у пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ, составила 42,5%. Частота ОПП у пациентов с ОДХСН и неблагоприятным исходом составила 71,2% против 38,2%, ($p < 0,001$) соответственно. У пациентов с ОДХСН прогностическую значимость в отношении годовой общей смертности имели значения СА-125 выше 57,24 Ед/мл, СКФ ≤ 31,17 мл/мин/1,73 м^2, и соотношение альбумин/креатинин в моче > 84 мг/г.

Внедрение в практику

Диссертационное исследование было проведено с соблюдением всех этических норм и одобрено Комитетом по Этике медицинского института РУДН (Протокол № 16 от 16.03.2023).

Полученные результаты исследования внедрены в учебный процесс и практическую деятельность кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Кроме того, данные исследования интегрированы в работу «Центра сердечной недостаточности», кардиологического и терапевтического отделения на базе Университетского клинического центра имени В. В. Виноградова (филиал) РУДН.

Степень достоверности

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточной численностью включенной когорты пациентов, соответствием используемых методов обследования задачам исследования, а также корректным использованием методов статистической обработки полученных результатов.

Апробация работы

Апробация диссертационного исследования состоялась 25 июня 2025 года (протокол № 0300-43-04/17) в ходе расширенного заседания кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева института клинической медицины медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и сотрудников Университетского клинического центра имени В. В. Виноградова (филиал) РУДН. Результаты диссертационной работы были представлены на «Европейском конгрессе по сердечной недостаточности» (2024), «Конгрессе Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации» (2023, 2024), 22 Европейском конгрессе по внутренней медицине (Стамбул, 2024).

Публикации

В рамках диссертационного исследования опубликовано 10 работ, из которых 2 – в перечнях ВАК/РУДН, 1- RSCI, 7 – индексируемых в международной базе данных (Scopus/Web of Sciences).

Личное участие

Автор самостоятельно спроектировал диссертационное исследование, сформировал его цель и задачи, собрал клинический материал, провел все инструментальные обследования, включая ЭХО-КГ, УЗИ легких, VExUS, создал базу данных и проанализировал результаты.

Методология и методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводился опрос, стандартный физический осмотр, оценивались общий и биохимический анализы крови, определялся уровень NTproBNP, цистатина С, СА-125, креатинина, мочевой кислоты, мочевины, уровень соотношения альбумина к креатинину в моче. Были проведены: эхокардиография, ультразвуковое исследование легких (протокол BLUE), оценен венозный застой по данным ультразвукового исследования (протокол VExUS).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует требованиям паспорта научной специальности 3.1.20. «Кардиология», включая направления, определенные пунктами 13 и 14 паспорта специальности: современные диагностические технологии (п. 13), и методы лечения, а также реабилитации и диспансеризации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (п. 14).

Объем и структура диссертации

Объем диссертации составляет 141 страницу компьютерного текста. Работа включает введение, обзор литературы, главы «Материалы и методы исследования», Результаты исследования, Обсуждение результатов, заключение с практическими рекомендациями, а также список литературы из 245 источникаов (21 отечественных и 224 зарубежных авторов), представлены 53 таблицами и 29 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Острое почечное повреждение при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности

По-прежнему сердечная недостаточность является одной из актуальных медико-социальных проблем здравоохранения. Острая декомпенсация ХСН представляет собой период заболевания, характеризующийся быстрым ухудшением состояния пациента. Данное состояние требует экстренной госпитализации пациента для проведения интенсивной терапии и характеризуется резким снижением способности сердца эффективно перекачивать кровь, что приводит к застою крови в легких и периферических тканях. Основные признаки острой декомпенсации включают одышку, усталость, отек ног и увеличение веса вследствие задержки жидкости.

Впервые взаимосвязь между сердечной недостаточностью и заболеваниями почек была описана «Робертом Брайтом в 1836 году, который отметил значительные структурные изменения сердца у пациентов с прогрессирующей почечной патологией» [35]. Механизмы этой взаимосвязи рассматривается как сложное патологическое взаимодействие, включающее нейрогормональные, воспалительные и гемодинамические компоненты, оказывающие влияние на прогрессирование как сердечной, так и почечной дисфункции [125]. Сочетание ХСН и хроническая болезнь почек является частым, при этом оба заболевания взаимно влияют на клинический исход и прогрессирование друг друга: ХСН увеличивает риск почечной недостаточности, ХБП увеличивает риск госпитализации и летальности [79, 196].

Термин «кардиоренальный синдром» (КРС) обозначает патологическое состояние, при котором нарушение функции почек развивается вторично вследствие сердечной дисфункции, или наоборот, почечная дисфункция оказывает отрицательное влияние на морфофункциональные показатели сердца. Классификация КРС представлены в Таблице 1 [181, 182, 202]. «Кардиоренальные синдромы включают острую (тип 1) или хроническую (тип 2) нарушения функции

сердца, вызывающее острую почечную дисфункцию или прогрессированию хронической болезни почек. Ренокардиальные синдромы, напротив, обусловлены острым (тип 3) или хроническим (тип 4) повреждением почек, которое способствует развитию сердечной дисфункции» [181].

Таблица 1 – Классификация кардиоренальных синдромов

Острый кардиоренальный синдром (КРС 1-го типа)	Внезапное ухудшение сердечной деятельности, приводящее к ОПП
Хронический кардиоренальный синдром (КРС 2-го типа)	Хроническая кардиоренальная патология, приводящая к прогрессированию ХБП
Острый ренокардиальный синдром (КРС 3-го типа)	Внезапное ухудшение функции почек, приводящее к острому нарушению сердечной деятельности
Хронический ренокардиальный синдром (КРС 4-го типа)	Прогрессирующее хроническое нарушение почек, приводящее к нарушению сердечной деятельности
Вторичный кардиоренальный синдром (КРС 5-го типа)	Сочетанная сердечная и кардиальная дисфункция вследствие острого или хронического системного заболевания

ОПП является одним из наиболее частых и грозных осложнений у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДСН). Это состояние, известное как острый КРС 1-го типа, характеризуется быстрым ухудшением функции почек на фоне острой сердечной дисфункции [173]. Острый КРС 1-го типа встречается примерно у 25% пациентов, госпитализированных с ОДХСН, и является независимым фактором риска повторных госпитализаций и смертности [61]. Это было подтверждено в ретроспективном исследовании, проведенного в 2023–2024 гг., в котором ОПП было диагностировано у 25% из 512 госпитализированных пациентов [221]. Ключевыми факторами риска развития ОПП являются пожилой возраст (≥ 70 лет) и наличие сахарного диабета [221]. Было установлено, что пациенты с восстановленной функцией почек после ОПП подвержены повышенному риску прогрессирования ОПП [78].

Критерии диагностики ОПП

За последние десятилетия было проведено множество исследований, направленных на улучшение нашего понимания ОПП, а также на стандартизацию его диагностических критериев. В результате многолетней работы различных

специалистов были выработаны консенсусные определения. Первое консенсусное определение ОПП, критерии риска, снижения функции почек и терминальной стадии заболевания почек (RIFLE), были опубликованы в 2003 году, в последствии измененные той же группой на критерии острого повреждения почек (AKIN) 3 года спустя, наконец окончательно унифицированные в 2012 году объединенные группой “Болезни почек: Improving Global Outcomes” (KDIGO). Критерии диагностики острого почечного повреждения (ОПП) определяется временем его развития и основаны на изменениях концентрации креатинина в сыворотке крови и/или снижении диуреза. ОПП диагностируется при повышение концентрации креатинина в сыворотке крови не менее чем на 0,3 мг/дл в течение 48 часов либо в 1,5 раза относительно исходного значения, которое известно или предполагается в течение предыдущих 7 дней, кроме того, диагностическим критерием ОПП является снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/час на протяжении не менее 6 часов (Таблица 2). Однако применение этих критериев в контексте острой сердечной недостаточности осложняется несколькими факторами. Во-первых, исходный креатинин часто неизвестен, особенно у пациентов с острой декомпенсацией. Во-вторых, креатинин может не отражать истинную функцию почек у пациентов с острыми изменениями гемодинамики.

Таблица 2 — Стадии острого повреждения почек в соответствии с классификацией KDIGO 2012

Стадия	*Уровень креатинина в сыворотке крови*	*Выделение мочи*
1	В 1,5–1,9 раза выше исходного уровня или увеличение ≥0,3 мг/дл	<0,5 мл/кг/час в течение 6–12 часов
2	В 2–2,9 раза выше исходного уровня	<0,5 мл/кг/час в течение ≥12 часов
3	В 3 раза выше исходного уровня или увеличение ≥4 мг/дл, или начало ЗПТ	<0,3 мл/кг/час в течение ≥24 часов или анурия в течение ≥12 часов
Примечание – ЗПТ - заместительная почечная терапия		

Клиническое значение ОПП трудно переоценить. Его развитие ассоциировано с более длительной госпитализацией (в среднем 12 дней против 8,6 дней у пациентов без ОПП) и тенденцией к увеличению внутрибольничной летальности [221]. Метаанализ 2014 года убедительно показал, что как исходное нарушение

функции почек, так и ее ухудшение в процессе лечения (Worsening Renal Function, WRF) являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов и смертности при СН [54].

Важным патофизиологическим фактором, лежащих в основе взаимодействия между сердцем и почками, является гемодинамически значимый венозный застой, оказывающий ключевое влияние на формирование и прогрессирование почечной дисфункции у пациентов с СН. Современные данные кардинально изменили представление о доминирующих механизмах развития ОПП при ОДСН. Историческая концепция "низкого выброса" (low-flow), предполагавшая, что ОПП является следствием снижения сердечного выброса и артериальной гипоперфузии почек, уступила место концепции венозного застоя (congestion).

Исследования последних лет, включая работы с инвазивным гемодинамическим мониторингом, показали, что повышенное центральное венозное давление (ЦВД), а не снижение сердечного индекса, является главным предиктором развития ОПП [24]. В исследовании Banerjee D. и соавт. (2024) было продемонстрировано, что у пациентов с ОДСН, у которых развилось ОПП, ЦВД было значительно выше (18±7 см вод. ст.), чем у пациентов без ОПП (12±6 см вод. ст.), в то время как сердечный индекс и артериальное давление значимо не различались [24]. Риск ОПП возрастал по мере увеличения ЦВД, достигая 75% при значениях ЦВД >24 см вод. ст. [24].

Механизмы, посредством которых венозный застой приводит к повреждению почек, многогранны и обобщены в Таблице 3.

При острой декомпенсированной сердечной недостаточности несколько гемодинамических нарушений способствуют почечной дисфункции. Снижение сердечного выброса уменьшает давление почечной перфузии, запуская активацию компенсаторных механизмов, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и симпатическую нервную систему [114]. Снижение почечной перфузии активирует барорецепторы и хеморецепторы, что увеличивает частоту сердечных сокращений и сократимость, одновременно способствуя системной и почечной вазоконстрикции. Одновременно юкстагломерулярные клетки в почке

отвечают на снижение давления перфузии путём высвобождения ренина, инициируя каскад РААС. Активация РААС приводит к генерации ангиотензина II, который вызывает предпочтительную вазоконстрикцию эфферентной артериолы, первоначально поддерживая давление клубочковой фильтрации несмотря на сниженный почечный кровоток. Однако этот компенсаторный механизм становится дезадаптивным при комбинировании с вазоконстрикцией афферентной артериолы от симпатической активации. Результат – прогрессирующее снижение почечной перфузии и клубочковой фильтрации.

Таблица 3 — Механизмы, посредством которых венозный застой приводит к повреждению почек

Механизм	*Описание*
Повышение почечного венозного давления	Прямая передача высокого ЦВД на почечные вены приводит к снижению градиента артериовенозного давления и падению почечного перфузионного давления (ППД = среднее АД – ЦВД) [114].
Повышение интерстициального давления	Повышенное венозное давление увеличивает гидростатическое давление в перитубулярных капиллярах и интерстиции почки. Это приводит к отеку почечной ткани.
"Почечная тампонада"	Отек интерстиция в условиях ригидной почечной капсулы вызывает сдавление канальцев и сосудов, еще больше нарушая перфузию и фильтрацию [24].
Нейрогормональная активация	Венозный застой сам по себе является мощным стимулом для активации ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатической нервной систем (СНС), что ведет к задержке натрия и воды, усугубляя застой [114].

Вазопрессин, также называемый антидиуретическим гормоном, высвобождается в ответ на снижение эффективного артериального объёма крови и повышение осмоляльности сыворотки. Он регулирует количество воды в организме, увеличивая реабсорбцию (повышая концентрацию мочи и уменьшая её объём) в собирательных трубочках почки, приводя к гипонатриемии и задержке жидкости, которые ухудшают застой. Комбинация активации РААС и вазоприссина при острой сердечной недостаточности создаёт состояние интенсивной почечной вазоконстрикции и натрий/водной задержки, которое усиливает как кардиальную, так и почечную дисфункцию [217].

Венозный застой повышает давление в почечных венах и нарушает градиент давления, необходимый для клубочковой фильтрации. Исследования продемонстрировали, что сохранение клинического застоя, а не абсолютная степень снижения функции почек, является критическим определяющим фактором плохих исходов при КРС типа 1 [217]. Это наблюдение привело к уточнённому определению истинного КРС-1 как ОПП, возникающего на фоне сохраняющегося клинического застоя, в отличие от псевдо-КРС, где ОПП развивается во время успешной дегидратации.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяется балансом между давлением в афферентной артериоле и давлением в эфферентной артериоле. При острой сердечной недостаточности снижение сердечного выброса уменьшает давление почечной перфузии, в то время как повышенное давление в почечных венах дополнительно нарушает градиент фильтрации. Почки отвечают на эту воспринимаемую гипоперфузию через активацию внутрипочечной вазоконстрикции и системных нейрогормональных механизмов, создавая порочный круг, который усиливает почечную дисфункцию [217].

Помимо гемодинамических и нейрогормональных факторов, показано, что воспаление и оксидативный стресс существенно способствуют ОПП при острой сердечной недостаточности. Почечная гипоперфузия запускает воспалительный ответ, характеризуемый повышенной продукцией про-воспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8). Эти цитокины способствуют инфильтрации лейкоцитов в почечную ткань и эндотелиальной дисфункции, способствуя тубулярному повреждению и апоптозу [217].

Оксидативный стресс, характеризуемый чрезмерной продукцией активных форм кислорода (АФК), возникает как в сердце, так и в почках во время острой декомпенсации. АФК-опосредованное повреждение клеток почечного тубулярного эпителия, дисфункция митохондрий и активация апоптотических путей способствуют прогрессированию ОПП. Комбинация гемодинамических изменений, нейрогормональной активации и воспалительного/оксидативного

стресса создаёт многофакторный патофизиологический контекст, который приводит к почечному повреждению при кардиоренальном синдроме типа 1 [217]. Ключевые патофизиологические пути, участвующие в КРС, представлены на Рисунке 1 [96].

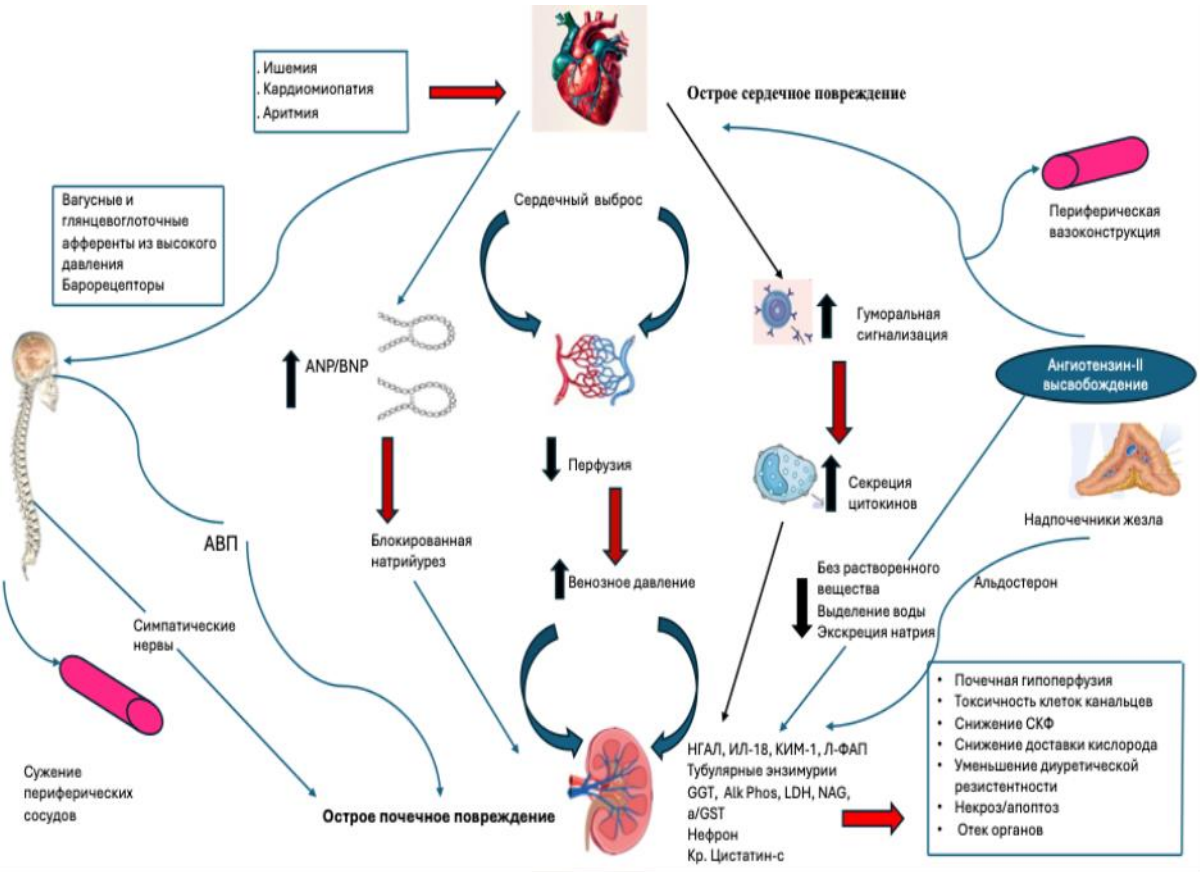


Рисунок 1 — Патофизиологические механизмы развития острой повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Развитие ОПП при острой сердечной недостаточности ассоциировано с повышением внутрибольничной смертности. Мета-анализ по данным из 11 исследований продемонстрировали, что пациенты с ОПП имели отношение риска внутрибольничной смертности 3,65 (95%-й ДИ: 3,04–4,39, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без ОПП [183]. Это трёхкратное увеличение риска смертности представляет один из наиболее значительных неблагоприятных прогностических индикаторов при острой сердечной недостаточности.

Показатель внутрибольничной смертности увеличивается прогрессивно с тяжестью почечной дисфункции. В крупном наблюдательном исследовании

пациентов с острой сердечной недостаточностью внутрибольничная смертность увеличилась с 1,9% для пациентов с нормальной функцией почек до 7,6% для тех, у кого была тяжелая почечная дисфункция и почечная недостаточность [173]. Эта прогрессирующая связь между исходной функцией почек и смертностью подчеркивает критическую важность оценки функции почек при стратификации риска пациентов с острой сердечной недостаточностью.

Прогностическое влияние ОПП при острой сердечной недостаточности выходит за пределы внутрибольничного периода. Проспективное когортное исследование 316 пациентов с ОДСН с 12-месячным наблюдением выявило показатель общей смертности 25,6%, при этом сердечно-сосудистая смертность составила 12,0%.

Необходимо отметить разницу между истинным КРС типа 1 и псевдо-КРС. Различие между истинным кардиоренальным синдромом типа 1 и псевдо-КРС представляет собой важное уточнение, которое имеет значительные прогностические и терапевтические последствия. Истинный КРС-1 определяется как ОПП, возникающее в контексте сохраняющегося клинического застоя, указывающего на то, что дегидратирующая терапия была неадекватной или неэффективной. Псевдо-КРС, напротив, определяется как ОПП, возникающее во время успешной дегидратации, предполагая, что ОПП может быть преходящим явлением, связанным с процессом дегидратации. Частота комбинированного исхода (смертность и повторная госпитализация из-за сердечной недостаточности) у пациентов с истинным КРС типа 1 (ОПП с сохраняющимся клиническим застоем) через 12-месяцев было достоверно выше 63,5%, чем в группе псевдо-КРС (31,7%) или в группе без ОПП (36,1%) [217]. Эта разница в прогнозе подчеркивает критическую важность различия между этими двумя фенотипами ОПП при ОДСН.

Таким образом, острое повреждение почек представляет собой частое и тяжелое осложнение у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточности, встречаясь примерно у одной трети пациентов и ассоциированное с трёхкратным увеличением внутрибольничной смертности. Развитие ОПП в контексте острой сердечной недостаточности включает сложные

взаимодействия между гемодинамическими, нейрогормональными, воспалительными и оксидативными стрессовыми механизмами и сопровождается увеличением длительности госпитализации, повышением частоты повторных госпитализаций по поводу ХСН, ускоренным прогрессированием хронической болезни почек до терминальной стадии, а также ростом сердечно-сосудистой и общей смертности [6, 20, 177, 218, 223]. Несмотря на клиническую значимость проблемы, раннее выявление ОПП у пациентов с ОДХСН остается сложной задачей.

1.2. Венозный застой при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: значение инструментальной оценки по протоколу VEXUS

Острая декомпенсация сердечная недостаточность (ОДХСН) это критическое состояние со значимой заболеваемостью и смертностью, которое требует своевременной и точной диагностики для эффективного лечения. Патогенез ОДХСН представляет собой сложный процесс, включающий ряд взаимосвязанных механизмов, среди которых системный застой играет ключевую роль. Клиническая картина застойных явлений при СН характеризуются значительным разнообразием. «У большинства пациентов выявляются признаки, свидетельствующие о застое в центральных или периферических отделах кровообращения, а также их сочетании» [70]. Выявление застойных явлений осуществляется на основании клинической оценки и данных физикального обследования, которые играют важную роль в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, однако их чувствительность и специфичность варьируются значительно [32]. Guinot P. G. и соавт. показали, что клинические признаки застоя не коррелируют со степенью гиповолемии, что является ключевым фактором риска развития ОПП [80].

Периферические отёки представляют собой один из наиболее характерных клинических признаков в большом круге кровообращения. Наряду «с отечным синдромом, у пациентов нередко выявляется набухание яремных вен, отражающее повышение давления в правых отделах сердца. Визуальная оценка венозного давления по состоянию яремных вен широко применяется в клинической практике,

однако данный метод ограничен относительно низкой точностью и рядом объективных трудностей» [34], возникающих при физикальном обследовании. Пульсация яремной вены является важным физическим признаком, поскольку она отражает давление в правом предсердии и косвенно связана с объемом крови в левом желудочке. Клиническое выявление этого признака может быть затруднено у полных пациентов, так как жировые отложения вокруг шеи могут маскировать визуальные признаки растяжения вен [63, 162].

Катетеризация правых отделов сердца является золотым стандартом диагностики застойной сердечной недостаточности, поскольку позволяет точно измерять давление наполнения левого желудочка (давление заклинивания легочной артерии) [82]. Этот метод особенно важен для точной диагностики пациентов с неопределенными симптомами или для выбора оптимальной терапии [43]. Однако, инвазивный характер процедуры создает риски осложнений, включая инфекции, кровотечение и нарушения сердечного ритма [87, 184]. Поэтому катетеризацию проводят лишь в специализированных медицинских центрах и преимущественно пациентам с тяжелыми формами заболевания.

Оценка венозного застоя у постели является ключом к лечению госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и руководству управлением жидкостью для достижения эуволемии. К сожалению, неинвазивная оценка повышенного венозного давления у постели больного остается сложной задачей [103, 164, 232]. Почечное перфузионное давление определяется как разница между средним артериальным давлением и почечным венозным давлением или средним системным давлением наполнения, что является основным фактором для почечного кровотока. Центральное венозное давление рассматривают как суррогатный показатель, который зависит от множества факторов, включая внутригрудное давление, функцию правых отделов сердца и объем циркулирующей крови. Согласно данной концепции, как артериальная гипотензия, так и венозный застой могут снижать градиент давления почечной перфузии, что потенциально может привести к дисфункции почек или ОПП. Этот параметр имеет важное клиническое значение.

В последние годы был внедрен протокол VExUS, основанный на допплеровском ультразвуковом исследовании, который позволяет объективно и полуколичественно оценивать венозный застой у пациентов с ОДХСН [26]. Первоначально данный метод был предложен в 2020 году Beaubien-souligny и соавт. для оценки системного застоя с целью дальнейшего прогнозирования развития острого повреждения почек (ОПП) у пациентов после операции на сердце.

Протоколу VExUS предусматривает комплексное исследование, включающее измерение диаметра НПВ и импульсно-допплеровскую оценку печеночных, портальных и почечных вен, для точной оценки центрального венозного возврата и выявления венозного застоя. Протокол VExUS, хотя и относительно новый, опирается «на ранее исследованные параметры допплеровских волн, доказавшие свою связь с уровнем давления в правом предсердии» [39, 64, 144, 205]. «Одно из исследований продемонстрировало, что изменения кровотока в портальных венах могут служить в качестве предикторов нарушения функции почек и задержки жидкости» [28]. Согласно данным первоначального исследования, у больных после кардиохирургических операций риск развития острого повреждения почек характеризовался положительным коэффициентом вероятности 6,37. Было также показано, что VExUS коррелирует с ОПП у пациентов с острым коронарным синдромом [224], и было высказано предположение, что протокол может быть применим к широкому спектру пациентов, находящихся в критическом состоянии, в том числе в качестве маркера диуретического ответа.

Таким образом, «протокол VExUS является перспективным методом прикроватного исследования, обеспечивающим быструю оценку венозного застоя и гемодинамических нарушений у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Его применение обеспечивает объективную и своевременную оценку состояния пациента, что делает его полезным для оптимизации терапии в клинической практике» [243].

Методика включает в себя оценку диаметра НПВ, допплеровских кривых портальной, печеночных и почечных вен.

ШАГ 1. Первым этапом измеряется диаметр НПВ (Рисунок 2). Оценка проводится в положении лежа, секторным датчиком, по продольной оси субкостального доступа, во внутрипеченочной части на 1–2 см от слияния с печечночной веной. В норме диаметр НПВ составляет менее 2,1 см с коллабированием более 50% на вдохе. Следует учитывать факторы, приводящие к ложному коллапсу НПВ, ограничивающие данное исследование, например, у пациентов с высоким стоянием диафрагмы, повышенным внутрибрюшным и внутригрудным давлением [225].

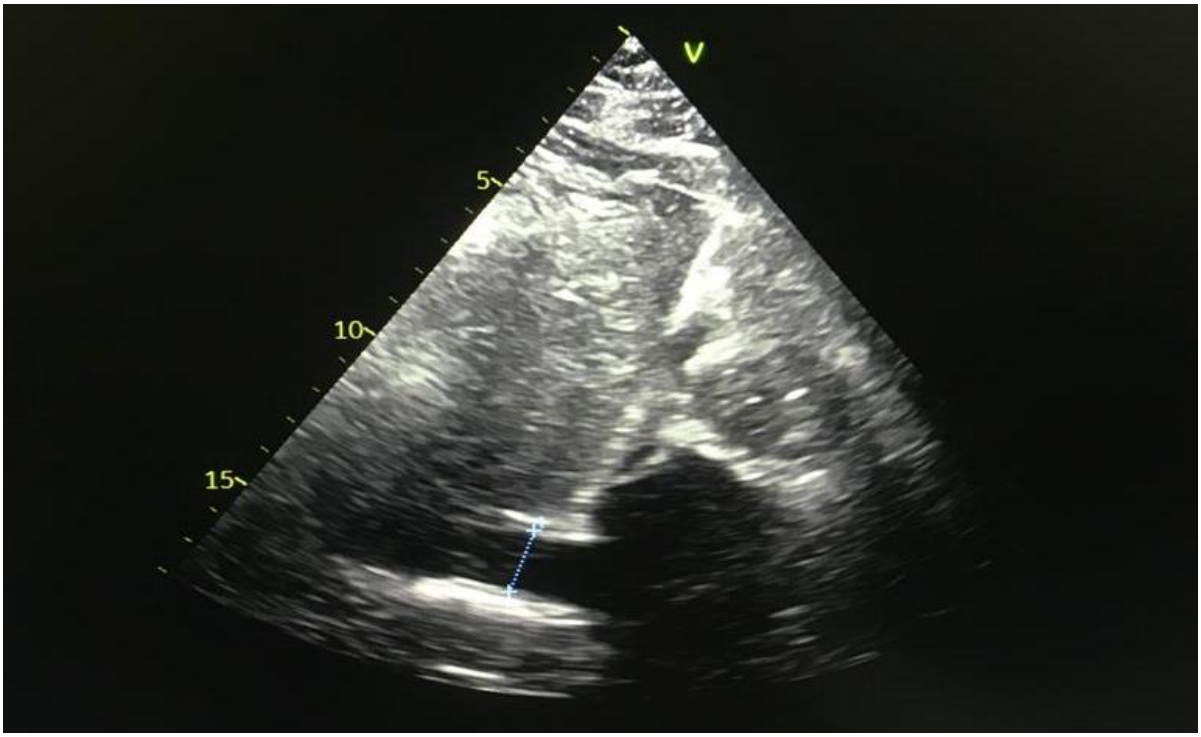


Рисунок 2 — Измерение диаметра нижней полой вены с помощью ультразвукового метода

ШАГ 2. Вторым этапом проводится «допплерография печеночных вен, которая выполняется в положении пациента лежа на спине либо на левом боку с применением абдоминального датчика, измерения выполнялись в режиме импульсно-волнового доплера конце выдоха при задержке дыхания» [225]. Печеночный кровоток имеет двухфазный характер и в связи с этим при цветной допплерографии кровоток имеет два цвета: синий цвет указывает на поток крови от датчика, красный обозначает поток к датчику (Рисунок 3).

Кровоток в печеночных венах имеет четыре фазы, представленные пиками и волнами, обусловленные изменениями давления в правом предсердии. При этом Антеградный поток крови к сердцу регистрируется ниже базовой линии и представлен систолической (S) и диастолической (D) волнами.

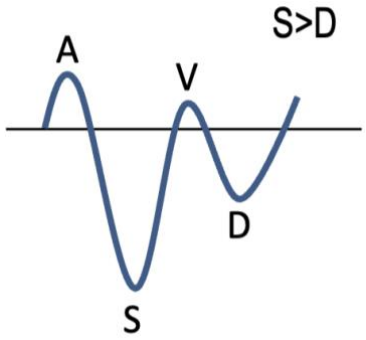


Рисунок 3 — Нормальная допплерографическая кривая венозного кровотока в печеночных вен

Ретроградное направление кровотока в системе печеночных вен формируется за счет волн «a», отражающих предсердную систолу, и «v», возникающих при раскрытии трикуспидального клапана в конце систолы. В норме “S” волна имеет больше амплитуду, чем “D” волна. При незначительном отклонении из-за ретроградного тока крови происходит снижение амплитуды “S” волны (S < D). При выраженном отклонении все волны и пики “a’, “S”, ‘v’ ретроградны.

ШАГ 3. Оценка кровотока «в портальной вене с помощью допплерографии не отличается от таковой для печеночных вен и выполняется в положении пациента на спине либо на левом боку» [243] (Рисунок 4). При цветной допплерографии портальной вены кровоток отображается красным цветом (поток крови к датчику). Анатомо-функциональное разделение портальной вены печеночными синусоидами исключает прямую передачу давления правого предсердия. Допплеровский профиль портального кровотока при этом имеет преимущественно непрерывный характер, отсутствием фазных волн “S” и “D” и положительным направлением относительно базовой линии. Количественная оценка нарушений кровотока в портальной вене основана на расчете «индекса пульсации [(Vmax – Vmin)/Vmax] * 100%, где Vmax и Vmin отражают соответственно максимальную и минимальную скорости кровотока» [243]. 30% является максимумом индекса пульсации в

физиологических условиях. Усиление пульсации при умеренном повышении давления в правом предсердии сопровождается увеличением индекса до 30–49%, тогда как при значительном повышении давления в ПП показатель превышает 50%.

Интерпретация допплеровских показателей портальной вены ограничена у пациентов астенического телосложения с низким ИМТ [18], поскольку у них может определяется высокий индекс пульсации при отсутствии повышения давления правого предсердия, а также у больных с циррозом печени и портальной гипертензией, при котором портальный кровоток остается непрерывным несмотря на повышенное давление в ПП [23, 227].

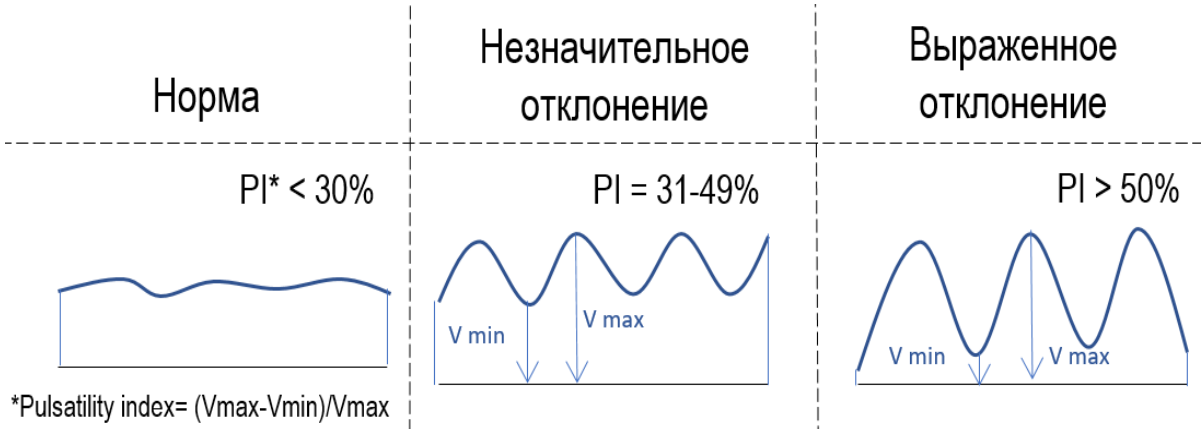


Рисунок 4 — Различные варианты формы доплеровской кривой кровотока в портальной вене в зависимости от выраженности венозного застоя

ШАГ 4. Исследование внутрипочечных вен методом допплерографии (Рисунок 5) выполняется в положении пациента на левом боку с использованием заднебокового доступа по задней подмышечной линии. При таком расположении абдоминального либо секторального датчика позволяет одновременно регистрировать почечные артерии и вены. При оценке внутрипочечного кровотока рекомендовано проводить допплерографию междолевых вен, поскольку они более доступны визуализации. В норме внутрипочечный кровоток имеет непрерывный характер, под базовой линией. При повышении давления в правом предсердии нарастает венозный застой и вследствие этого почечный кровоток приобретает прерывистую форму. Незначительное отклонение характеризуется прерывистым двухфазным кровотоком с волнами “S” и D”. При дальнейшем повышении давления

в правом предсердии почечный кровоток имеет монофазную форму с единственной “D” волной.

Интерпретация допплеровских показателей почечного кровотока ограничена при невозможности адекватной задержки дыхания пациентов, терминальной стадии хронической болезни почек, наличии объемных образований почек, отсутствии правой почки, а также при анатомических вариантах левой почечной вены, предрасполагающих к развитию синдрома «Щелкунчика».

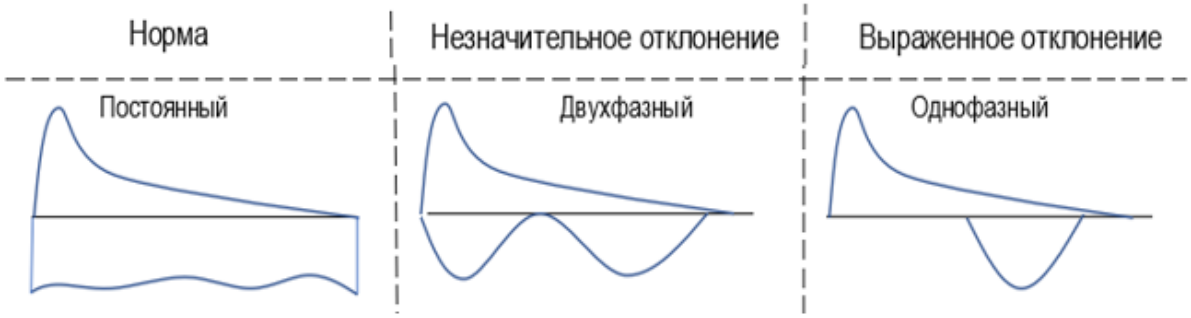


Рисунок 5 — Изображение различных вариаций формы кривых кровотока в междолевых венах почек

После измерения диаметра нижней полой вены и анализа кровотока в печеночных и почечных сосудах выполняется подсчет баллов по шкале VExUS с выделением степеней от 0 до 3 [223]. Отсутствие системного венозного застоя определяется при диаметре НПВ < 2 см. Степень VExUS 1 соответствует легкому степень венозному застою при НПВ≥2 см в сочетании с нормальными или незначительно измененными паттернами кровотока, Степень VExUS 2 – «умеренному венозному застою при НПВ≥2 см и выраженных нарушениях кровотока в одном сосудистом русле, Степень VExUS 3 – тяжелому венозному застою при наличии НПВ≥2 см и значимых патологических изменений кровотока в нескольких сосудистых бассейнах» [107].

«Гемодинамические взаимоотношения между сердцем и почками являются важнейшим механизмом регуляции объема циркулирующей жидкости. Почки обеспечивает регуляцию внеклеточного объема за счет фильтрационно-реабсорбционных процессов, а сердце поддерживает системное давление и органную перфузию. Декомпенсация сердечной недостаточности приводит к

нарушению этих механизмов, формированию венозного застоя и ухудшению почечной функции» [107].

«Увеличение давления в центральной венозной системе сопровождается снижением почечной перфузии, развитием венозного застоя, нарушением фильтрационных процессов и уменьшением диуреза. Прогрессирование почечной дисфункции, характеризующееся задержкой жидкости и электролитов (натрия), который приводит к активации нейрогуморальных и воспалительных механизмов, способствующих ухудшению сердечной недостаточности. Сформированный порочный круг определяется дальнейшее прогрессирование заболевания, при это венозный застой рассматривается как один из наиболее значимых патогенетических факторов» [136].

Отсутствие общепринятых диагностических критериев кардиоренального синдрома ограничивает возможности его своевременной диагностики и эффективного лечения. В этих условиях особую роль приобретают современные неинвазивные методы, позволяющие объективно оценивать динамику терапии и прогнозировать состояние пациентов с острой сердечной патологией.

1.3. Оптимизация диуретической терапии на основании показателей натрийуреза у пациентов с ОДХСН

Другим перспективным направлением является оценка связи натрийуреза, нарушение которой при ОДХСН часто требует применения высоких доз петлевых диуретиков, с выраженностью общего и почечного застоя [57, 138, 161]. Комбинированная оценка натрийуреза и венозного застоя, в том числе почечного, по проколу VExUS потенциально позволяет не только выявлять пациентов с высоким риском ОПП на более ранних стадиях, но и определять оптимальную тактику диуретической терапии, включая подбор доз и схем введения диуретиков. Такой подход способен повысить точность стратификации риска, минимизировать почечные осложнения и улучшить исходы лечения в отделении интенсивной терапии.

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациям, при ОСН показано внутривенное введение (в/в) петлевых диуретиков: «стартовая доза фуросемида составляет 20–40 мг у пациентов без предшествующей диуретической терапии и эквивалентную пероральной дозу а у пациентов с хроническим течением СН(класс I, уровень доказательности B)» [168] «Эти положения подтверждены результатами исследования DOSE (Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure)» [67], когда не было выявлено преимуществ высоких доз диуретиков по сравнению с низкими дозами через 72 часа лечения [67]. Следует отметить, что данные «о связи между использованием высоких доз петлевых диуретиков и риском летального исхода остаются неоднозначными, что послужило основанием для обсуждения целесообразности применения более низких доз. В то же время современные клинические руководства не предоставляют четких рекомендаций ни по оценке эффективности диуретической терапии, ни по выбору лечебной стратегии в случае его недостаточности». [161, 234],

«С целью систематизации и восполнения имеющихся пробелов в доказательной базе, Ассоциация сердечной недостаточности (HFA) Европейского общества кардиологов недавно опубликовала позиционный (экспертный) документ, посвященный вопросам применения диуретической терапии при сердечной недостаточности. Данная стратегия включает раннее внутривенное применение петлевых диуретиков в высоких дозах (в 1-2 раза выше пероральной дозы, используемой до госпитализации) с последующим ранним титрованием на основании объективной оценки диуретического ответа, включая концентрацию натрия в моче и/или объем диуреза» [137]. Клиническая значимость данного подхода определяется тем, что персистирующая перегрузка объемом способствует прогрессированию органной дисфункции, а по мере устранения застоя может снижаться скорость перераспределения жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло. Кроме того, в первые дни госпитализации пациенты, как правило, находятся «в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, где возможно проведение более интенсивного лечения. Более быстрое устранение застойных явлений потенциально способствует сокращению

длительности госпитализации. Вместе с тем у части пациентов наблюдается недостаточный ответ на диуретики, связанный с остаточным застоем и неблагоприятными клиническими исходами, включая высокую частоту повторных госпитализаций по поводу СН» [208]. «Содержание натрия в моче является высокочувствительным показателем ответа на петлевые диуретики, позволяющим на ранней стадии идентифицировать пациентов с субоптимальным диуретическим эффектом» [56, 124].

«Ранний контроль ответа на терапию петлевыми диуретиками предполагает определение содержания натрия в разовой порции мочи через 2 часа после начала лечения у пациентов с СН. Показатели натрия в моче < 50–70 ммоль/л через 2 часа либо диурез менее 100–150 мл в первых 6 часов позволяют выявить пациентов с недостаточным диуретическим ответом и предполагают необходимость усиления терапии, включая удвоение дозы внутривенного петлевого диуретика или комбинирования с другими диуретическими средствами» [123]. «Следует отметить, что данный подход основан, главным образом, на результатах наблюдательных исследований и экспертом мнении» [123, 101].

Результаты наблюдательных исследований [101] свидетельствуют, что «мониторинг натрийуреза в ранние сроки диуретической терапии при условии правильной интерпретации результатов и соблюдения протокола способствует оптимизации интенсивности лечения диуретиками» [56].

«Результаты post hoc анализе исследования ROSE-AHF (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure) продемонстрировали, что у пациентов с ОДХСН исходно низкая концентрация натрия в моче (19–40 ммоль/л), определенная до введения внутривенных диуретиков, связана с худшим ответом на лечение, включая снижение натрийуреза через 72 часа, менее выраженное уменьшение массы тела и ослабленный диуретический эффект» [117].

«Актуальные рандомизированные контролируемые исследования посвящены оценке клинической значимости определения натрия в моче для мониторинга эффективности и коррекции диуретической терапии у пациентов с ОДХСН и задержкой жидкости. Результаты исследовании ENACT HF (Efficacy of a

Standardized Diuretic Protocol in Acute Heart Failure Study), была продемонстрирована целесообразность применения диуретической терапии под контролем натрийуреза» [243].

В итоге, «определение концентрация натрия в моче является простым, доступным и информативным маркером оценки диуретического ответа, позволяющим использовать его в качестве ориентира для поэтапного назначения диуретической терапии. В этой связи изучение эффективности алгоритма диуретической терапии под контролем натрийуреза у пациентов с ОДХСН в условиях отделении реанимации и интенсивной терапии представляется крайне актуальным» [243]..

1.4. Значение и прогностическая роль биологических маркеров у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью

Наличие острого почечного повреждения у пациентов с ОДХСН является важным предиктором неблагоприятного клинического исхода [65,100]. Оценка функции почек является важным аспектом диагностики и лечения многих заболеваний, особенно в условиях интенсивной терапии. Критерии ОПП включают два основных метода оценки функции почек: определение уровня креатинина в сыворотке крови и измерение объема выделяемой мочи (диурез) [128]. Определение уровня креатинина в сыворотке крови является наиболее распространенным методом оценки функции почек. Креатинин образуется в результате метаболизма мышечной ткани и выводится почками. Повышение уровня креатинина свидетельствует о снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что является признаком нарушения функции почек. Однако этот метод имеет некоторые ограничения:

– уровень креатинина повышается постепенно, и изменения могут быть заметны только спустя некоторое время после начала повреждения почек

– у пациентов с низкой массой тела или сниженной мышечной массой уровень креатинина может быть ниже нормы, что затрудняет диагностику ОПП.

Измерение объема выделяемой мочи (диурез) позволяет быстро оценить функцию почек. Диурез менее 0.5 мл/кг/ч считается олигурическим состоянием, которое может указывать на нарушение функции почек. Этот метод имеет преимущество в том, что изменения в объеме мочи видны практически сразу, однако он также имеет недостатки:

– Низкий объем мочи может быть вызван обезвоживанием, а не нарушением функции почек

– Некоторые препараты, такие как диуретики, могут влиять на объем выделяемой мочи, искажая результаты

Мнения о том, какой из двух способов предпочтительней, противоречивы. Катетеризация мочевого пузыря часто используется для мониторинга объема мочи у тяжелобольных пациентов. Однако, высокая частота инфекций мочевыводящих путей, связанных с использованием катетера, усложняет интерпретацию результатов [41]. Также, важно понимать, что у пациентов с легким или умеренным поражением почек уровень диуреза чаще всего отражает степень гидратации организма, а не тяжесть самой патологии почек. Это означает, что нормальные показатели диуреза не обязательно свидетельствуют о нормальной работе почек. Кроме того, несмотря на увеличение объема выводимой мочи, применение диуретиков у пациентов с ОДХСН не улучшают прогноз ОПП [116].

В течение длительного времени ОПП диагностировалась преимущественно путем мониторинга уровней креатинина и мочевины в сыворотке крови во время госпитализации [106, 216]. Недостатком такого подхода является задержка в установлении диагноза, поскольку требуется время для отслеживания изменений креатинина.

Недостатки имеющихся критериев диагностики ОПП стимулировали научный интерес к поиску новых биомаркеров, позволяющих выявить раннюю стадию поражения почек. Ранняя диагностика ОПП позволяет своевременно предпринять важные меры для предотвращения прогрессирования заболевания, оценки и коррекции гидратации, исключение нефротоксических препаратов. Существует большое количество исследований, посвященных изучению

биомаркеров ОПП, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Биомаркеры нового поколения позволяют выявить ОПП на ранней стадии, прогнозировать прогрессирование ОПП и неблагоприятный исход.

Теоретически идеальным маркером повреждения является тот, который соответствует следующим критериям:

– неинвазивность (метод диагностики должен быть простым и безопасным для пациента, не требовать специальных вмешательств, например – биопсия почки)

– достоверность (маркер должен отражать наличие и степень поражения почек, минимизировать ложноположительные и ложноотрицательные результаты)

– специфичность и чувствительность (высокоспецифичный маркер позволяет выявить именно повреждение почек среди множества возможных заболеваний. Высокочувствительный маркер обнаруживает даже минимальные изменения в структуре или функциях органа)

– Корреляция со степенью поражения (желательно, чтобы показатель непосредственно отражал тяжесть патологического процесса и позволял отслеживать динамику состояния пациента)

– Дифференциальная диагностика (идеальный маркер должен различать гломерулярные, канальцевые, интерстициальные и сосудистые формы патологии)

– Прогностическое значение (способность предсказывать дальнейшее развитие заболевания и осложнения позволит врачу своевременно назначить лечение и профилактику осложнений)

На сегодняшний день известно более 40 биомаркеров, используемых для диагностики и мониторинга ОПП. Эти маркеры классифицируются исходя из механизмов развития повреждений почек и характера иммунно-воспалительных реакций организма [209]. Изучение биомаркеров ОПП активно развивается. Использование одиночных маркеров часто недостаточно чувствительно и специфично, особенно на ранних стадиях заболевания. Поэтому многие исследования направлены на создание панели биомаркеров, которая бы позволила повысить точность диагностики и прогнозирования исходов. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза и развитии диагностических

методов, на сегодняшний день не существует единого универсального биомаркера, способного точно и надежно отражать повреждение почек независимо от причины и формы заболевания. Этот факт подчеркивает необходимость дальнейшего изучения механизмов повреждения почек и разработки новых биомаркеров.

Сывороточный цистатин С (CysC) представляет собой белок 13 кДа, вырабатываемый всеми ядерными клетками и свободно фильтруется в клубочках, почти полностью абсорбируется и не выделяется почечными канальцами. В отличие от креатинина, цистатин С не зависит от возраста, пола или мышечной массы [36]. Цистатин С имеет период полураспада 1,5 часа (по сравнению с 4 часами для креатинина). Таким образом, после повреждения почек концентрация цистатина С повышается раньше, чем концентрация креатинина, что позволяет на более ранней стадии выявить ОПП [81]. Цистатин С является биомаркеров, который стал использоваться в практике для диагностики ОПП за последнее десятилетие. Кроме того, активно изучается роль цистатина С, как диагностического и прогностического маркера у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе, у пациентов с ОДХСН. По результатам метаанализа, включавшего 4247 пациентов из 15 стран, острое почечное повреждение диагностировано у 982 участников исследования, было показано, что цистатин С обладает высоким прогностическим потенциалом риска ОПП [235]. У пациентов с ОДСН ранняя оценка данного параметра обладает диагностической и прогностической ценностью, позволяя прогнозировать риск повторных госпитализаций и смертность [170].

Альбуминурия или протеинурия является признанным биомаркером нарушения клубочковой фильтрации и заболеваний почек. В литературных исследованиях сообщалось о значительной распространенности альбуминурии у пациентов с сердечной недостаточностью – от 41% до 54% [97, 192]. О высокой распространенности также сообщалось в исследованиях, в которых участвовали пациенты, уже принимающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина, которые, как известно, снижают распространенность альбуминурии [188]. Высокая распространенность

альбуминурии при сердечной недостаточности может быть объяснена сопутствующим наличием других заболеваний, таких как сахарный диабет, гипертония, дислипидемия и хронические заболевания почек [200]. Однако исследования показали, что наличие альбуминурии характерно не только для подгруппы пациентов с сопутствующими заболеваниями, но также распространен у пациентов без них. По данным Shuvy и соавт. [192], у 22% пациентов без сопутствующих заболеваний наблюдалась альбуминурия. В таких случаях была выявлена патологическая роль самой сердечной недостаточности. Состояние гемодинамики и повышенное центральное венозное давление у пациентов с сердечной недостаточностью могут вызвать застой сосудов в почках и снижение почечного кровотока. Клубочковая гипертензия наряду с тубулоинтерстициальной гипоксией может привести к уменьшению количества нефронов, что приводит к гиперфильтрации и альбуминурии [200]. Снижение функции почек сопровождается системным воспалением, окислительным стрессом и дисфункцией эндотелия вследствие сердечной недостаточности и других сопутствующих заболеваний, таких как диабет, которые ухудшают фильтрацию альбумина через базальную мембрану клубочков и ускоряют повреждение сердца [60, 147, 200]. Связь между сердечной недостаточностью и альбуминурией представляется вероятной, поскольку было доказано, что тяжесть сердечной недостаточности увеличивает риск развития альбуминурии [192]. Несмотря на данные, свидетельствующие о вредном влиянии альбуминурии независимо от функции почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [20, 135], исследования прогностической значимости этого биомаркера, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью ограничены.

NT-proBNP является прогормоном мозгового натрийуретического пептида секретирует кардиомиоцитами в ответ на перегрузке желудочков, вызванное увеличением объема циркулирующей крови. В качестве суррогата для перегрузки объемом, NT-proBNP широко изучался при острой сердечной недостаточности, в том числе остром повреждении почек и КРС. Пациенты с ХБП имеют более высокие исходные уровни BNP по сравнению с пациентами с нормальной функцией

почек из-за нарушения почечного клиренса (особенно при исследовании NT-proBNP), а также хронической перегрузки давлением/объемом и кардиомиопатии, связанной с ХБП [120, 122]. Уровни BNP также значительно повышены у пациентов с признаками КРС по сравнению с пациентами с ОСН без нарушения функции почек [158]. В исследовании PROTECT было установлено, что среди пациентов, у которых при поступлении в больницу уровень креатинина в сыворотке крови был повышен на ≥ 0,3 мг/дл, пациенты с клиническими проявлениями застоя имели значительно более высокий риск летального исхода или повторной госпитализации в течение 30 дней наблюдения [130]. В работе McCallum W. Отмечено, что снижение рСКФ коррелирует с уменьшением вероятности комбинированного исхода, включающего летальный исход и повторную госпитализацию при условии сопутствующего снижения уровня NT-proBNP, что подтверждает мнение о том, что устранение застойных явлений, даже ценой снижения рСКФ, является важным приоритетом для лечения пациентов при острой декомпенсированной сердечной недостаточности [119]. Понимание взаимосвязи между функцией почек и биомаркерами застойных явлений потенциально может помочь в ведении пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, у которых наблюдаются резкие изменения СКФ. Натрийуретические пептиды, которые высвобождаются из миоцитов сердца в ответ на растяжение при перегрузке объемом, регулярно измеряются и легко доступны. Высокие уровни циркулирующих BNP и NT-proBNP связаны с более высокими показателями смертности и повторной госпитализации [185], а отсутствие снижения уровня натрийуретических пептидов во время диуретической терапии связано с худшей выживаемостью [104, 132]. Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение рСКФ можно рассматривать как доброкачественный процесс до тех пор, пока уровни NT-proBNP также снижаются, что вселяет уверенность в лечащего врача и помогает в руководстве лечением и последующем принятии клинических решений. Обнаружение существенной взаимосвязи между снижением рСКФ и изменением NT-proBNP также может объяснить предыдущие противоречивые результаты относительно влияния снижения функции почек, поскольку в некоторых

исследованиях было установлено, что это связано с неблагоприятными клиническими исходами [52, 74, 75, 85], а в других – с улучшением исходов [211].

Включение объективных показателей биомаркеров застойных явлений, таких как NT-proBNP, может способствовать принятию клинических решений относительно интерпретации и лечения острого снижения рСКФ. Как сывороточный креатинин, так и натрийуретические пептиды, такие как BNP и NT-proBNP, легко доступны и могут служить рекомендациями для пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью и изменениями рСКФ.

Углеводный антиген 125 (CA 125) – это высокомолекулярный трансмембранный гликопротеин, принадлежащий к семейству муцинов, также известный как MUC1644. Впервые он был обнаружен в клетках рака яичников, но несколько исследований показали, что он обычно экспрессируется на различных клеточных поверхностях, присутствующих в различных органах (легких, простате, плевре, перикарде), тем самым защищая их от механического стресса [159]. Хотя CA 125 является известным маркером рака яичников, его уровни в сыворотке крови также повышаются при некоторых незлокачественных патологических состояниях, а также при физиологических состояниях: беременность, менструация, цирроз печени, воспалительное заболевание органов малого таза, асцит, рак легких. Несмотря на то, что миокард CA125 не вырабатывает его, он стал многообещающим биомаркером застойных явлений и воспаления. Период полураспада CA125 составляет 5–12 дней. У пациентов со стабильной СН уровень CA125 в основном составляет < 35 Ед/мл [68, 148]. При ОДХСН повышенный уровень CA125 связан с показателями перегрузки жидкостью, таким как повышенное центральное венозное и давление заклинивания в легочной артерии. *D'Aloia и соавт.* отметил, что уровни CA 125 коррелируют с давлением легочной артерии, давлением в правом предсердии [44]. У пациентов с ОСН уровень CA125 был тесно связан с признаками внутрисосудистого застоя (диаметр нижней полой вены) и клиническими проявлениями застоя (периферический отек и плевральный выпот) [91].

Мета-анализ 16 исследований с участием пациентов с ОСН показал, что повышенный уровень CA125 связан с повышенным риском смертности от всех причин (ОР 1,44; 95%-й ДИ [1,21–1,72]; $p < 0,001$) и госпитализаций, связанных с СН (ОР 1,51; 95%-й ДИ [1,11–2,04]; $p < 0,01$) [111]. CA125 стал независимым предиктором 6-месячной смертности, обеспечивая дополнительную прогностическую ценность по сравнению со стандартными прогностическими факторами риска, включая NT-proBNP. В подгруппе исследования BIOSTAT-CHF, в которую вошли 2516 пациентов с обострением СН, уровень CA125 был тесно связан с риском смертности в течение 1 года и комбинированным исходом смерти и госпитализации по поводу СН [148]. В проспективном исследовании группы из 1538 пациентов с диагнозом ОСН нормализация уровня CA125 (< 35 Ед/мл) была связана со снижением риска смертности от всех причин или сердечно-сосудистых заболеваний при среднем сроке наблюдения в 21 месяц [68, 148, 152]. Исследование, в котором изучались прогностические возможности NT-proBNP и CA125 в зависимости от статуса трикуспидальной регургитации (ТР), проведенное у 2961 пациента с ОСН, показало, что CA125 превосходит NT-proBNP в прогнозировании долгосрочной смертности. Уровень NT-proBNP был достоверно линейно связан со смертностью при нетяжелом ТР ($p < 0,001$), но не при тяжелом ТР ($p = 0,308$). Напротив, уровень CA125 был связан с повышенным риском смертности как у пациентов с тяжелой формой ТР (ОР 1,28; 98% ДИ [1,11–1,48]; $p = 0,001$), так и у всей популяции (ОР 1,09; 95%-й ДИ [1,03–1,14]; $p = 0,001$) [198].

У пациентов с ХСН повышенный уровень CA125 также был связан с признаками застойных явлений и воспаления [44] Уровни CA125 >35 Ед/мл связаны с более высоким риском смерти и госпитализации по поводу обострения СН и неизменно высоки у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца [44, 143]. *Post hoc* анализ 1111 участников исследований EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved показал, что уровни CA125 не были связаны с признаками или симптомами застойных явлений и что более высокие уровни CA125 были связаны с более высокой частотой госпитализаций по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при СНнФВ, но не при СНсФВ [69]. Кроме того,

изменения уровня CA125 отражают клиническое состояние пациента. Повышенные значения или отсутствие нормализации в первые несколько недель после выписки могут указывать на более высокий риск нежелательных явлений. В метаанализе, проведенном *Li и соавт.*, включавшем 16 исследований с участием в общей сложности 8401 пациента с острой сердечной недостаточностью, показали, что высокие уровни CA125 были связана с симптомами острой СН и с более тяжелой перегрузкой жидкостью [111]. Кроме того, некоторые авторы показали связи между CA125 и эхокардиографическими параметрами застоя и сердечной недостаточности. Наиболее актуальные публикации, представляющие участие CA 125 в стратификации риска сердечной недостаточности, представлены в Таблице 4.

Таблица 4 — Наиболее актуальные публикации, об участии CA 125 в стратификации риска сердечной недостаточности

Авторы	*Год публикация*	*Количество пациентов*	*Результаты*
D'Aloia и соавт. [44]	2003	206	CA-125>35 Ед/мл повышенных риск смерти/повторной госпитализации в течение 6 месяцев наблюдения.
Hung и соавт. [92]	2012	158	У пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОДХСН) и сохраненной фракцией выброса уровень CA-125>17,29 Ед/мл коррелирует с увеличением повторных госпитализаций.
Nunez и соавт. CHANCE-HF TRIAL [155]	2016	380	Терапия с использованием CA-125 превосходит стандартную терапию с точки зрения снижения риска смерти/повторных госпитализаций в течение 1 года.
Li и соавт. [111]	2018	8401	Повышенные уровни CA-125 связаны с более высокой смерти/повторной госпитализации при острой сердечной недостаточности (ОДХСН).
Nunez и соавт. BIOSTAT–CHF TRIAL [154]	2020	2516	Высокие уровни CA-125 коррелируют с риском смертности от всех причин в течение 1 года
Soler и соавт. [198]	2020	2961	Более высокие уровни CA-125 у пациентов с высоким риском смертности.
Lorenzo и соавт. [115]	2021	1387	Более высокие уровни CA-125 у пациентов с ОДХСН могут указывать на необходимость длительной госпитализации
Minana и соавт. [133]	2022	4812	CA-125 положительно связан с риском повторной госпитализации при сердечной недостаточности
Docherty и соавт. [62]	2023	3123	Повышенные уровень CA-125 , были независимым предиктором риска ухудшения сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти

Продолжение таблицы 4

Авторы	*Год публикация*	*Количество пациентов*	*Результаты*
Zhang Ji и соавт. [239]	2024	352	Повышение CA-125≥39,7 Ед/мл связано с риском смерти и повторной госпитализации в течение 6 месяцев после выписки
Rezeguli и соавт. [220]	2025	1413	CA-125≥20,8 U/мл был значительно более высокий рис смерть от всех причин (ОР = 2,05)

Помимо своей роли в оценке застоя, CA 125, по-видимому, также коррелирует с прогнозом и смертностью у пациентов с сердечной недостаточностью. CA 125 был изучен в качестве потенциального биомаркера перегрузки жидкостью при сердечной недостаточности, однако не одного исследование не показало его значимость в диагностике ОПП.

Таким образом, почечные и кардиальные биомаркеров является полезными для ранней диагностики ОПП и стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов с ОДХСН.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Данное исследование выполнялось в Центре Сердечной Недостаточности Университетской клиники РУДН, города Москвы. Оно представляло собой одноцентовое проспективное исследование, посвященное изучению значимости комплексной оценки биомаркеров повреждения почек, натрийуреза и венозного застоя в оптимизации ведения пациентов с ОДХСН, для участия в исследовании были отобраны 155 пациентов старше 18 лет, с любой фракцией выброса и III–IV функциональным классом по NYHA, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с октября 2022 года по декабря 2023 года.

ОДХСН «диагностировалась в соответствии с действующими рекомендациями, включая внезапное появление или быстрое усугубление симптомов и признаков СН, требующих экстренной госпитализации пациента и проведения интенсивной терапии, при наличии объективных признаков поражения сердца (систолическая/диастолическая дисфункция, гипертрофия ЛЖ, расширение ЛП по ЭхоКГ) и повышением уровня NT-proBNP.

В исследование не включались пациенты с ОКС, терминальной почечной и печеночной недостаточностью, некардинальными отеками, вызванным острыми или обострением хронических заболеваний дыхательной системы (пневмония, ХОБЛ и бронхиальная астма, бронхит, COVID-19), активным онкологическим процессом, известным гепатитом/циррозом печени, обострением почечных заболеваний (пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, интерстициальный нефрит и др.) и выраженным когнитивным дефицитом.

В течение первых 24 часов госпитализации всем участникам исследования выполнялись стандартные физикальные, лабораторные и инструментальные исследования» [245], в том числе клиническую оценку застоя, измерение уровней NT-proBNP и CA-125, УЗИ легких и оценку венозного застоя по протоколу VEXUS, оценку функции почек (креатинин, цистатин С, альбумин/креатинин мочи, натрий, калий, хлор в моче) (Рисунок 6).

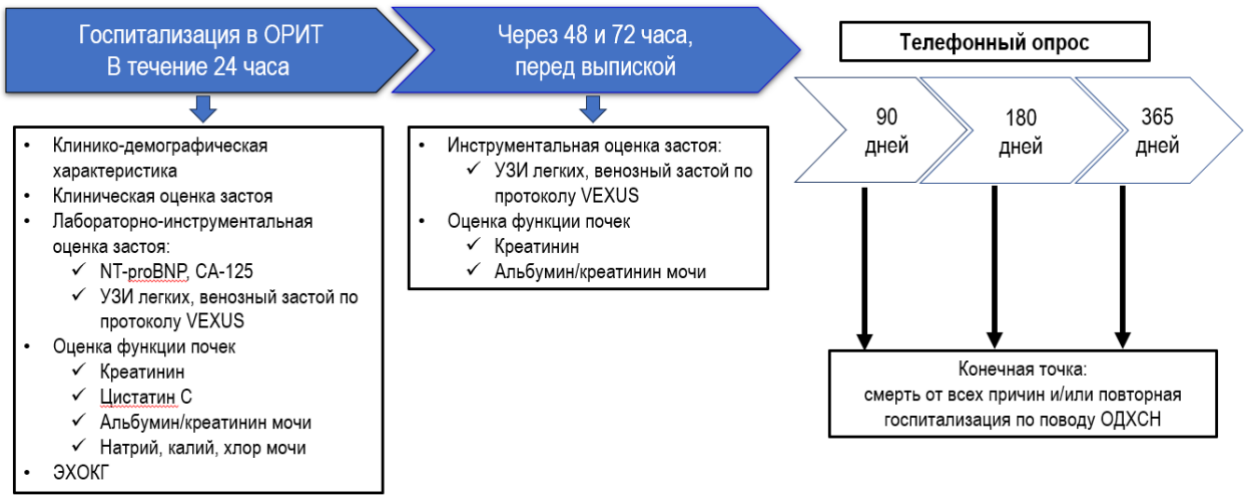


Рисунок 6 — Дизайн исследования

В динамике через 48 72 часа и перед выпиской проводили инструментальную оценку застоя (УЗИ легких, «исследование венозного застоя по протоколу VEXUS), а также оценку функции почек (креатинин, отношение альбумин/креатинин мочи).

Оценку долгосрочных клинических событий проводили методом структурированного телефонного опроса» [244] или через единую электронную медкарту системы ЕМИАС через «90, 180 и 365 дней после выписки. В качестве конечной точки исследования рассматривался комбинированный показатель, включающий общую смертность и повторных госпитализаций.

Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета, и все пациенты дали письменное информированное согласие на участие.

Клинико-демографические характеристика данные пациентов приведены в Таблице 5» [244].

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 71,9±11,9 лет, преобладали мужского пола (составляли 56,1%), ожирение отмечалось у 66,4% пациентов (n = 100), средний показатель ИМТ составил 33,8±8,24 кг/м^2. АГ в анамнезе встречалась в 97,4% случаев, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и/или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе встречались у 18% пациентов. ИБС в анамнезе была у 57,4%, ПИКС –у 54,2%, ФП имели 65,2% пациентов. У 41% пациентов был ранее диагностирован СД 2 типа, у 32,3% – ХБП, у 24,5% – ХОБЛ/БА.

Таблица 5 — Характеристика клинико-демографических данных пациентов, включенных в исследование (n = 155)

Показатель	*Значение*
Пол (м/ж), n (%)	87 (56,1%)/, 68 (43,9%)
Возраст, годы (M±SD)	71,9±11,9
ИМТ, кг/м^2, (M±SD)	33,8±8,24
Ожирение ст., n (%)	103 (66,4%)
Койко-дни, дней	10 (7; 13)
Время пребывания в ОРИТ	3 (3; 6)
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	38,1±13,2
Артериальная гипертония, n (%)	151 (97,4%)
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	28 (18,0%)
ИБС в анамнезе, n (%)	89 (57,4%)
ПИКС в анамнезе, n (%)	84 (54,2%)
ФП в анамнезе, n (%)	101 (65,2%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	63 (41,0%)
ХБП в анамнезе, n (%)	50 (32,3%)
ХОБЛ/БА, n (%)	38 (24,5%)

Медикаментозная терапия пациентов при поступлении представлена в Таблице 6.

Таблица 6 — Медикаментозная терапии в амбулаторных условиях и в стационаре (n = 155)

Группа препаратов	*При поступлении*
Петлевые диуретики, n (%)	155 (100%)
иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	129 (83,2%)
Бета-блокаторы, n (%)	101 (65,2%)
иНГЛТ2, n (%)	73 (47,1%)
АМКР, n (%)	131 (84,5%)

Все включенные в исследование пациенты в условиях стационара проводилась терапия петлевыми диуретиками, АМКР получали 84,5% больных, частота

назначения иАПФ/БРА/АРНИ составила 83,2%, β-адреноблокаторы (БАБ) были назначены 65,2%, иНГЛТ2 – 47,1%.

Исходные параметры гемодинамики у пациентов приведены в Таблице 7.

Таблица 7 — Исходная характеристика гемодинамических параметров у пациентов, включенных в исследование (n = 155)

Параметр	*Значение*
САД, мм рт.ст. (M±SD)	130,3±31,2
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	74±16,8
ЧСС, уд/мин (Me (IQR))	94,5±26,2

Общая характеристика основных лабораторных показателей пациентов (Таблице 8).

Таблица 8 — Основные лабораторные показатели при поступлении (n = 155)

Параметр	*Значение*
Эритроциты, 10*12	4,3±0,8
Лейкоциты, 10*9	10,3±4,2
Тромбоциты, 10*9	221,4±83,1
Гемоглобин г/л	124±26,9
Железо, ммоль/л	6,8 (3,9; 11,5)
Ферритин, г/л	109 (63; 203)
Трансферин, г/л	2,5 (2,2; 3,0)
КНТЖ, %	9,5 (6,7; 16,8)
АЛТ, Е/л	23,5 (14,0; 51,9)
АСТ, Е/л	29,5 (19,8; 62,9)
ЛГД, Е/л	280 (225,0; 359,0)
ЩФ, Е/л	116,0±62,8
Общ. билирубин мкмоль/л	23,1 (12,5; 35,9)
Общий белок, г/л	65,3±7,1
Альбумин сыворотки, г/л	25,4 (30,7; 40,0)
СРБ, мг/л	21,0 (8,7; 67,9)

Продолжение таблицы 8

Параметр	*Значение*
Глюкоза, ммоль/л	7,6±3,5
Мочевая кислота, мкмоль/л	535,9±192,1
Калий, ммоль/л	4,5±0,8
Натрий, ммоль/л	139,7±3,5
Хлор, ммоль/л	100,6±6,6

Показатели клинической и лабораторно-инструментальной оценка застойных явлений при поступлении приведены в Таблице 9.

Таблица 9 — Клиническая и лабораторно-инструментальная оценка застоя при поступлении (n = 155)

Параметр	*Значение*
ШОКС, баллы	8,4±2,1
Клиническая оценка застоя	
Клинические признаки застоя, балл (Me (IQR))	5,1±2,1
Лабораторно-инструментальная оценка застоя	
NT-proBNP, пг/мл	2037 (1233, 3354)
CA-125, Ед/мл	113 (71, 227)
Количество В-линий по УЗИ легких	31,7±8,4
VEXUS : GRADE 1, n (%) GRADE 2, n (%) GRADE 3, n (%)	 30 (19,4) 44 (28,4) 81 (52,3)
Почечный венозный застой по VEXUS, Постоянный поток, n (%) Бифазный кровоток, n (%) Монофазный кровоток, n (%)	 22 (14,1) 72 (46,5) 61 (39,4)
НПВ, см	2,4±0,4

Все пациенты характеризовались выраженными явлениями застоя как по малому (В линии 31,7±8,4), так и по большому кругам кровообращения – у всех пациентов был выявлен венозный застой по протоколу VEXUS, причем у половины (52,3%) –тяжелый GRADE 3.

Общая характеристика исходных показателей функции почек представлены в Таблице 10.

Таблица 10 — Характеристика исходных параметры функционального состояния почек (n = 155)

Параметр	*Значение*
Креатинин, мкмоль/л	128,7 (97,2; 175,3)
Мочевина, ммоль/л	13,9±8,7
СКФ, мл/мин/1,73 м2	46,5±26,2
Цистатин С, мг/л	1,4 (1,1; 1,9)
А/Кр в моче, мг/г	121,0 (53; 229)

Исходные эхокардиографические параметры представлены в Таблице 11.

Таблица 11 — Исходные эхокардиографические параметры (n = 155)

Параметр	*Значение*
ФВ ЛЖ, % (Me (IQR))	38,1±13,2
КДР, см, (M±SD)	5,2±0,8
КСР, см, (M±SD)	4,0±1,6
ТМЖП, см, (M±SD)	1.2±0,2
ПЖ, см	3,7±0,8
ЛП, см	4,6±0,5
Продольный размер ПП, см	6,2±3,9
Поперечный размер ПП, см	4,6±0,6
Индекс ММЛЖ, см, (M±SD)	131,1±41,9
ОТС, см, (M±SD)	0,49±0,28
ТЗСЛЖ	1,2±0,2
СДЛА, мм.рт.ст (Me (IQR))	53,9±16,7

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общее клиническое обследование

«Общеклиническое обследование проводился сбор анамнеза и физикальные методы исследования, включая измерение АД, подсчет ЧСС за минуту, определение антропометрических показателей и расчетом индекса массы тела (кг/м^2). Клиническое измерение АД проводилось с использованием автоматического тонометра OMRON M3 Expert с универсальной манжетой» [244].

Оценка клинических признаков застоя производилась в соответствие с Рисунком 7.

Рисунок 7 — Оценка клинических признаков застоя

2.2.2. Лабораторное исследование

Всем пациентам в течение первых 24 часов после госпитализации проводилось комплексное обследование, включающее клинический и биохимический анализ крови (Таблица 8). Образцы венозной крови на NT-proBNP, CA-125, цистатин С «помещали в пробирку, содержащую раствор ЭДТА (из расчёта 2 мг/мл крови). Центрифугирование образцы проводили при температуре +4 ºС в течение 15 минут со скоростью 3000 об/мин с последующим получением сыворотки. Полученную сыворотку в объёме 1,5 мл помещали в криопробирки Nunc (Thermo ScientificTMNuncTM) и хранили при температуре -80 ºС до момента анализа.

Измерение концентрации NT-proBNP осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест систем NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (Россия, ЗАО «Вектор-Бест»). Для выявления наличия или отсутствия венозного застоя использовали возраст-специфические пороговые значения биомаркера: 450 пг/мл у пациентов моложе 50 лет, 900 пг/мл в возрасте 50–75 лет и 1800 пг/мл у пациентов старше 75 лет» [127].

«Концентрацию биомаркера СА-125 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест систем СА-125-ИФА-БЕСТ (Россия, ЗАО «Вектор-Бест»)» [244].

2.2.3. Оценка функционального состояния почек

Для оценки ухудшения функции почек использовали общепринятые критерии KDIGO, предназначенные для диагностики ОПП и определения степени его выраженности.

Диагноз ОПП устанавливался при наличии одного из критериев (Таблица 12). Оценка острого почечного повреждения по критерию диуреза не проводилась вследствие отсутствия необходимых данных.

Таблица 12 — Стадии ОПП по критериям KDIGO 2012

Стадия	*Динамика сывороточного креатинина*	*Объем диуреза*
1	В 1,5–1,9 раза исходного или повышение на ≥ 0,3 мг/дл (≥ 26,5 мкмоль/л)	< 0,5 мл/кг/ч за 6–12 часов
2	В 2,0–2,9 раз выше исходного	< 0,5 мл/кг/ч за ≥12–24 часа
3	В 3 раза выше исходного или повышение до ≥ 4,0 мг/дл (≥ 353,6 мкмоль/л) или начало ЗПТ, или у больных < 18 лет снижение расчетной СКФ до < 35 мл/мин на 1,73 м2	< 0,3 мл/кг/ч за ≥24 часа или анурия в течение ≥12 часов
Примечание: ЗПТ – заместительная почечная терапия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации		

Помимо стандартных исследований (креатинин, мочевина, рСКФ), определение уровня цистатин С у всех обследованных пациентов выполняли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест систем Цистатин

С-ИФА-БЕСТ (Россия, ЗАО «Вектор-Бест»). Также проводили оценку отношения альбумин/креатинин в моче.

2.2.4. Степени тяжести сердечной недостаточности оценивали по функциональному классу

Оценка Функционального статуса пациентов проводилась на основании классификации NYHA, представленной в Таблице 13.

Таблица 13 — Степень тяжести хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA

Функциональный класс	*Характеристика*
I ФК	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку пациент переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил
II ФК	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением
III ФК	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов
IV ФК	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности

2.2.5. Электрокардиографическое исследование

«ЭКГ регистрировалась стандартным способом на аппарате General Electric MAC 5500 в 12 отведениях в положении пациента лежа на спине, после 5 минут отдыха. Анализ включал оценку ритма, проводимости, положения ЭОС, характеристик стандартных зубцов и интервалов, а также определение ЧСС» [244].

2.2.6. Эхокардиографическое исследование

«Трансторакальная ЭхоКГ проводили по стандартной методике на аппарате General Electric Vivid 7 (США) с использованием датчиком M3S. Исследование проводили в М-модальном и двухмерном режимах из парастернального и

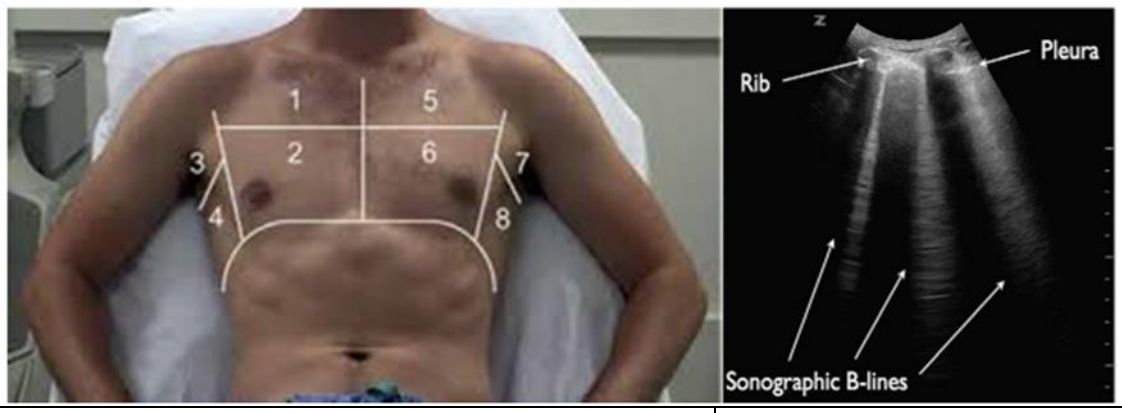
верхушечного доступов по длинной и короткой осям сердца с определением стандартных параметров» [244].

В ходе эхокардиографического исследования оценивали ФВЛЖ, рассчитываемая по методу Симпсона, размеров ЛП и ПП, КДР и КСР, толщина ТМЖП и ТЗСЛЖ в диастолу, диаметр нижней полой вены и ее реакция, СДЛА, Масса миокарда левого желудочка и индекс ММЛЖ.

В зависимости от значения ФВЛЖ пациентов распределяли на следующие фенотипы сердечной недостаточности «(СН): СН с низкой ФВЛЖ (< 40%), СН с умеренной сниженной ФВЛЖ (40–49%) и СН с сохраненной ФВЛЖ (≥50%)» [244].

2.2.7. Ультразвуковое исследование легких

«Исследование легких методом ультразвуковой визуализации проводилось с обеих сторон грудной клетки с использованием аппарата GE Vivid iq, в восьми стандартных зонах, расположенных во II и IV межреберьях между парастернальной и среднеключичной линиями, а также между передней и средней подмышечными линиями (Рисунок 8А). В процессе исследование проводили подсчет количество В-линий, представляет собой вертикальные гиперэхогенные артефакты реверберации, распространяющиеся от плевральной линии до нижней части экрана и смещающиеся синхронно с дыхательными движениями легких (Рисунок 8Б)» [245].



А	Б

Примечание – А – сканирование восьми зон, Б – В-линии при УЗИ лёгких

Рисунок 8 — Ультразвуковое исследование легких

2.2.8. Оценка венозного застоя по протоколу VExUS

«Венозный застой оценивали с помощью УЗИ в соответствии с протоколом VExUS. При диаметре НПВ ≥ 2 см проводили дальнейшую оценку почечного венозного кровотока. В дальнейшем рассчитывали индекс пульсации портальной вены, при этом значение до 30% соответствовали норме, 30–49%– умеренным нарушениями, а ≥ 50%– выраженным отклонениям. В норме кровоток по почечным венам имеет непрерывный характер, тогда как двухфазный и однофазный диастолический варианты расценивались как умеренные и тяжелые нарушения соответственно (Рисунки 9, 10)» [243].

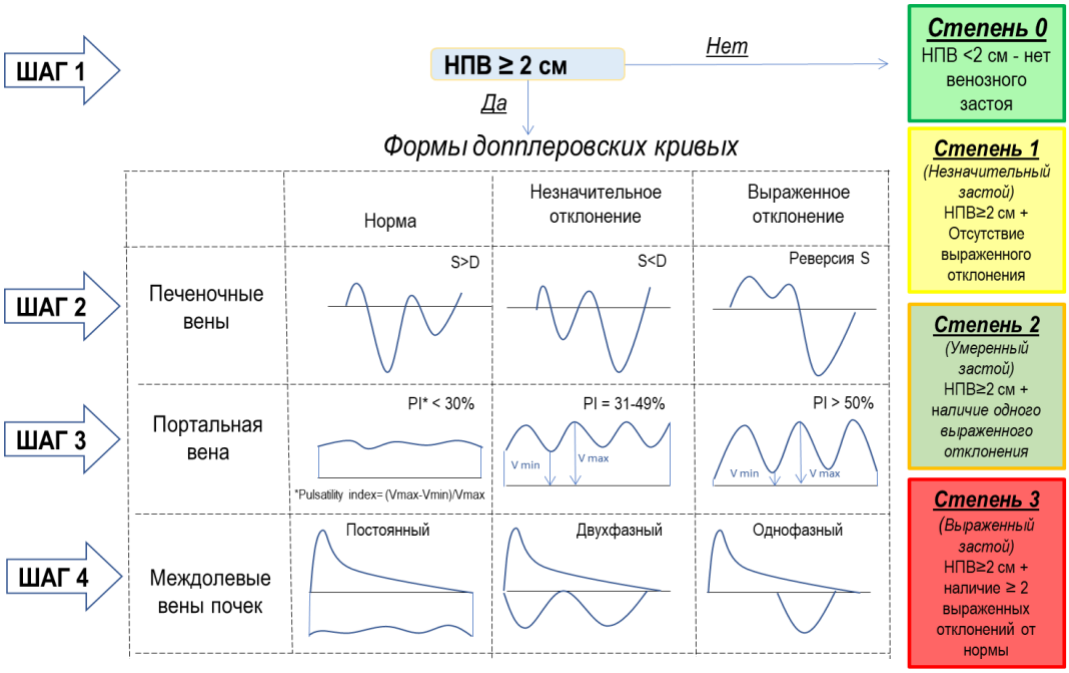


Рисунок 9 — Схема пошаговой оценки венозного застоя в соответствии с протоколом VexUS

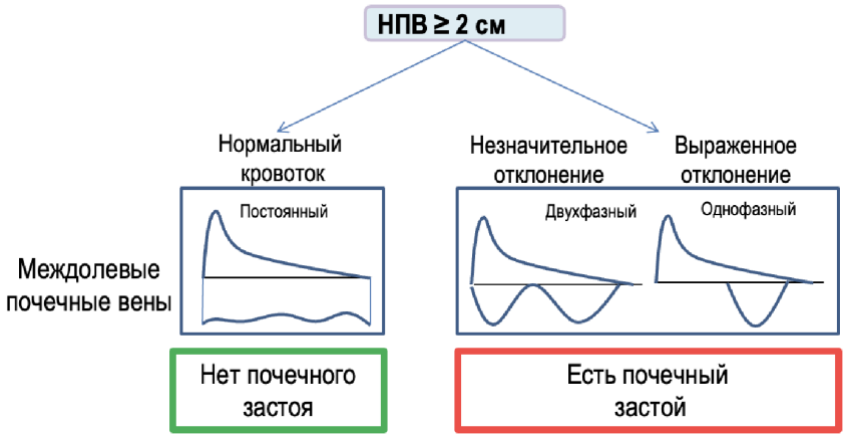


Рисунок 10 — Оценка венозного кровотока в почечных венах методом допплерографии

2.2.9. Алгоритм выбора и коррекции диуретической терапии на основании натрийуреза у пациентов с ОДХСН в условиях ОРИТ

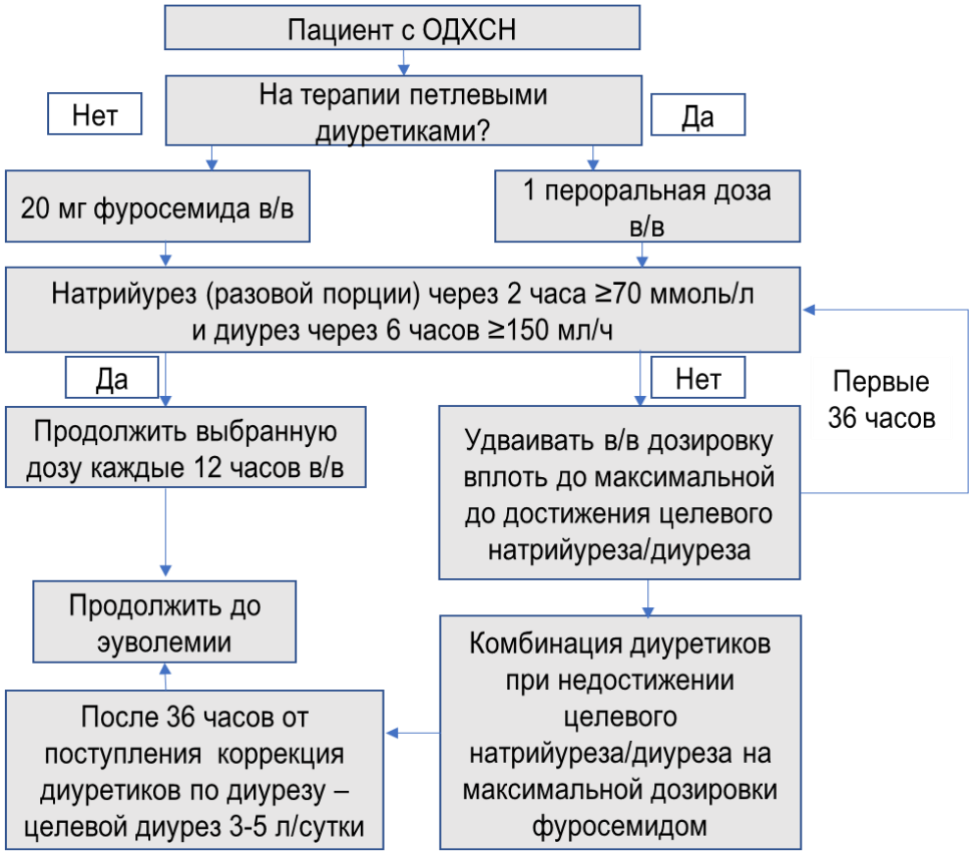


Рисунок 11 — Алгоритм диуретической терапии с учетом натрийуреза у пациентов с ОДХСН в отделении интенсивной терапии

Пациентам, не принимавшим петлевые диуретики до госпитализации, вводили фуросемид внутривенно в дозе 20 мг, при наличии амбулаторного приема стартовая доза соответствовала текущей пероральной. Через 2 часа измеряли натрийрез.

При уровне натрийуреза ≥70 ммоль/л, лечение продолжали в той же дозировке каждый 12 часов, если < 70 ммоль/л – дозу удваивали. Контроль натрийуреза производили каждые 12 часов.

Объем мочи –через 6 и 24 часа после начала терапии.

Алгоритм выбора и коррекции диуретической терапии на основании натрийуреза у пациентов с ОДХСН в условиях ОРИТ представлен на Рисунке 11.

2.3. Статистическая обработка результатов исследования

«Обработку данных проводили с помощью MedCalc Software’s VAT Version 19.0 и IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Количественные переменные при нормальном распределении описывали как M ± SD, при асимметричном – Me (IQR). Качественные показатели представлялись в абсолютных (n) и относительных (%). Для оценки статистической значимости различий между двумя группами по количественным признаки использовали U-критерия Манна – Уитни, по частоте качественных признаков использовали критерий хи-квадрат (x^2) Пирсона. Для оценки значимости изменений внутри одной группы в разные точки использовали W-критерию Уилкоксона. Анализ множественных сравнений применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а при отклонении данных от нормального распределения – тест Краскела – Уоллиса» [242]. Взаимосвязь между двумя признаками оценивали методом корреляции Спирмена.

Все показатели, по которым выявлялись статистически значимые межгрупповые различия, включались в одно и многофакторный регрессионный анализ с расчетом «отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ) с использованием логистической регрессии» [243]. «Пороговые значения переменных определяли с помощью ROC-кривых» [243]. Прогностическая значимость отдельных переменных для риска достижения конечных точек оценивали с помощью одно- и «многофакторного регрессионного анализа по Коксу, при этом в модели включались только статистически значимые показатели. Вероятность выживания рассчитывали методом Каплана – Мейера, различия между группами анализировали логранговым критерием. Порог статистической значимости был установлен на уровне $p < 0,05$». Представление результатов в иллюстрациях: как M ± SD при нормальном распределении, либо медиана с интерквартильным размахом при ненормальном распределении.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Изучение клинико-прогностической роли острого почечного повреждения у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Частота ОПП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ с ОДХСН, составила 52,3% (n = 81). 1 степень наблюдалась у 52% пациентов (n = 42), 2 степень – у 37% (n = 30), 3 степень – у 11% (n = 9). В Таблице 14 представлены основные клинико-демографические характеристики пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ОПП.

Таблица 14 — Основные клинико-демографические характеристики пациентов с ОДХСН по наличию ОПП (n = 155)

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*	*ОДХСН с ОПП (n = 81)*
Пол (м/ж), n (%)	40 (54,1%)/34 (45,9%)	47 (58,0%)/ 37 (42%)
Возраст, годы (M±SD)	69,2±12,1	74,4±11,2 **
ИМТ, кг/м^2, (M±SD)	35,5±9,1	32,2±6,9
Ожирение ст., n (%)	52 (70,2%)	51 (62,9%)
Койко-дни, дней	10 (8; 14)	9 (7; 13)
Время пребывания в ОРИТ	3 (2; 4)	4 (3; 6)
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	39,3±13,4	37,1±13,1
Артериальная гипертония, n (%)	72 (97,2%)	79 (97,5%)
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	9 (12,1%)	19 (23,4%)
ИБС в анамнезе, n (%)	35 (47,2%)	54 (66,6%) **
ПИКС в анамнезе, n (%)	34 (45,9%)	50 (61,7%) *
ФП в анамнезе, n (%)	39 (52,7%)	62 (76,5%) **
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	25 (33,7%)	38 (46,9%)
ХБП в анамнезе, n (%)	11 (14,8%)	39 (48,1%)
ХОБЛ/БА, n (%)	20 (27,0%)	18 (22,2%)
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, ***– p < 0,001 сравнение групп пациентов с ОПП и без ОПП		

Таблица 15 — Параметры гемодинамики у пациентов с ОДХСН в зависимости от наличия ОПП (n = 155)

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*	*ОДХСН с ОПП (n = 81)*
САД, мм рт ст	134,8±32,9	126,2±29,1
ДАД, мм рт ст	74,8±18,7	73,2±14,8
ЧСС, уд/мин	92,1±24,3	96,8±27,8

Таблица 16 – Эхокардиографические параметры у пациентов с ОДХСН в зависимости от наличия ОПП (n = 155)

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*	*ОДХСН с ОПП (n = 81)*
ФВ ЛЖ, %	39,3±13,4	37,1±13,1
КДР, см	5,1±0,8	5,2±0,8
КСР, см	4,0±1,1	4,0±1,1
ТМЖП, см	1,2±0,2	1,2±0,2
ПЖ, см	3,7±0,9	3,7±0,7
ЛП, см	4,6±0,5	4,6±0,5
Продольный размер ПП, см	5,9±0,9	5,8±0,8
Поперечный размер ПП, см	4,6±0,6	4,6±0,6
Индекс ММЛЖ, см,	128,8±42,6	133,1±41,3
ОТС, см,	0,47±0,12	0,49±0,3
ТЗСЛЖ	1,2±0,2	1,1±0,2
СДЛА, мм.рт.ст	55,0±16,0	52,8±17,3

Пациенты с ОПП характеризовались достоверно более старшим возрастом и более высокой частотой в анамнезе ИБС и ПИКС.

Не выявлено достоверных различий в группах по гемодинамическим и эхокардиографическим параметрам (Таблица 15, 16). В Таблице 17 приведены результаты Клинической и лабораторно-инструментальной оценки застоя.

У пациентов с ОДХСН, осложненной ОПП, отмечались статистически значимо более выраженные клинические и лабораторно-инструментальными признаки застоя.

Обращали на себя внимание более высокий балл по клиническим признакам застоя (6,3±1,8 против 3,7±1,6, p < 0,001), более высокими значениями NT-proBNP (2300 против 1489, p < 0,001), СА-125 (152,7 против 77,5, p < 0,01), а также достоверно более высокой частотой пациентов с тяжелым венозным застоем GRADE 3 (66,8% против 36,5%, p < 0,001), и нарушением почечного кровотока в виде монофазного (63% против 13,5%, p < 0,001).

Таблица 17 — Основные клинические и лабораторно-инструментальные показатели застоя у пациентов с ОДХСН по наличию ОПП (n = 155)

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*	*ОДХСН с ОПП (n = 81)*
ШОКС, баллы	7,9±1,7	8,7±2,3 **
Клиническая оценка застоя		
Клинические признаки застоя, балл	3,7±1,6	6,3±1,8 ***
Лабораторно-инструментальная оценка застоя		
NT-proBNP, пг/мл	1489 (759; 2450)	2300 (1700; 3500) ***
СА-125, Ед/мл	77,5 (31,6; 221,0)	153,7 (87,8; 268,0) **
Количество В-линий по УЗИ легких	30,6±9,1	32,7±7,7
VEXUS : GRADE 1, n (%) GRADE 2, n (%) GRADE 3, n (%)	 16 (21,6%) 31 (41,9%) 27 (36,5%)	 14 (17,2%) 13 (16,0%) *** 54 (66,8%) ***
Почечный венозный застой по VEXUS, Постоянный поток, n (%) Бифазный кровоток, n (%) Монофазный кровоток, n (%)	 15 (20,3%) 49 (66,2%) 10 (13,5%)	 7 (8,6%) * 23 (28,4%) *** 51 (63,0%) ***
НПВ, см	2,4±0,4	2,4±0,4
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, ***– p < 0,001 – межгрупповые различия		

Показатели функционального состояния почек у пациентов с ОДХСН в зависимости от наличия ОПП представлены в Таблице 18. Обращали внимание достоверно более высокие показатели креатинина, мочевины, цистатина С и отношения А/Кр в моче, достоверно более низкие показатели СКФ. Пациенты ОДХСН с ОПП имели достоверно более высокие показатели воспалительного статуса, а именно лейкоцитов (11,2±4,6 против 9,2±3,4, p < 0,01), СРБ (24,0 против

17,9, p < 0,05), обмена железа – более низкими значениями железа (5,1 против 11,1, p < 0,001) и КНТЖ (7,6 против 12,4, p < 0,001), более высокой мочевой кислотой (605,9±197,1 против 458,3±153,8, p < 0,001), более высоким показателем калия (4,9±0,9 против 4,0±0,6, p < 0,001), и более низким натрия (138,3±5,6 против 140,5±5,6, p < 0,01) (Таблица 19).

Таблица 18 — Функциональное состояние почек у пациентов с ОДХСН по наличию ОПП (n = 155)

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*	*ОДХСН с ОПП (n = 81)*
Мочевина, ммоль/л	8,9±4,1	18,5±9,2 ***
Креатинин, мкмоль/л	98,8 (86,0; 117,0)	171,1 (145,0; 215,0) ***
СКФ, мл/мин/1,73 м2	64,6±23,4	30,0±15,7 ***
Цистатин С, мг/л	1,1 (0,9; 1,4)	1,8 (1,4; 2,5) ***
А/Кр в моче, мг/г	83 (36; 153)	146 (84; 256) **
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, ***– p < 0,001 – межгрупповые различия. Данные представлены как M±SD или Me (IQR)		

Таблица 19 — Основные лабораторные характеристики пациентов с ОДХСН по наличию ОПП (n = 155)

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*	*ОДХСН с ОПП (n = 81)*
Эритроциты, 10*12	4,4±0,8	4,3±0,8
Лейкоциты, 10*9	9,2±3,4	11,2±4,6 **
Тромбоциты, 10*9	211,6±73,9	230,4±90,2
Гемоглобин г/л	126,6±28,0	121,7±25,7
Железо, ммоль/л	11,1 (6,4; 14,9)	5,1 (3,4; 7,5) ***
Ферритин, г/л	102,5 (59,0; 184,0)	113,0 (67,0; 240,0)
Трансферин, г/л	2,7±0,8	2,5±0,6
КНТЖ, %	12,4 (8,6; 21,8)	7,6 (5,7; 10,5) ***
АЛТ, Е/л	21,8 (14,6; 35,1)	25,1 (13,0; 68,9)
АСТ, Е/л	29,3 (21,1; 49,1)	33,7 (19,6; 70,0)
ЛГД, Е/л	269,5 (225; 343)	288 (230; 386)
ЩФ, Е/л	109,3±50,7	122,1±72,0 *

Продолжение таблицы 19

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*	*ОДХСН с ОПП (n = 81)*
Общ. билирубин мкмоль/л	28,0±18,9	27,7±23,8
Общий белок, г/л	65,3±6,2	65,2±7,4
Альбумин сыворотки, г/л	38,9±9,8	35,2±8,4
СРБ, мг/л	17,9 (8,1; 52,4)	24,0 (10,0; 85,5) *
Глюкоза, ммоль/л	7,3±3,4	7,9±3,5
Мочевая кислота, мкмоль/л	458,3±153,8	605,9±197,1 ***
Калий, ммоль/л	4,0±0,6	4,9±0,9 ***
Натрий, ммоль/л	140,5±5,6	138,3±5,6 **
Хлор, ммоль/л	100,7±6,7	100,5±6,5
Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, ***– $p < 0,001$ – межгрупповые различия. Данные представлены как M±SD или Me (IQR)		

В группе пациентов ОДХСН с ОПП в течение года наблюдения было выявлено 47 случаев смерти (58%), в группе пациентов ОДХСН без ОПП – 19 случаев (25,6%), $p < 0,001$. Кривые выживаемости Каплана–Мейера (общая смертность) в зависимости от наличия ОПП представлены на Рисунке 12.

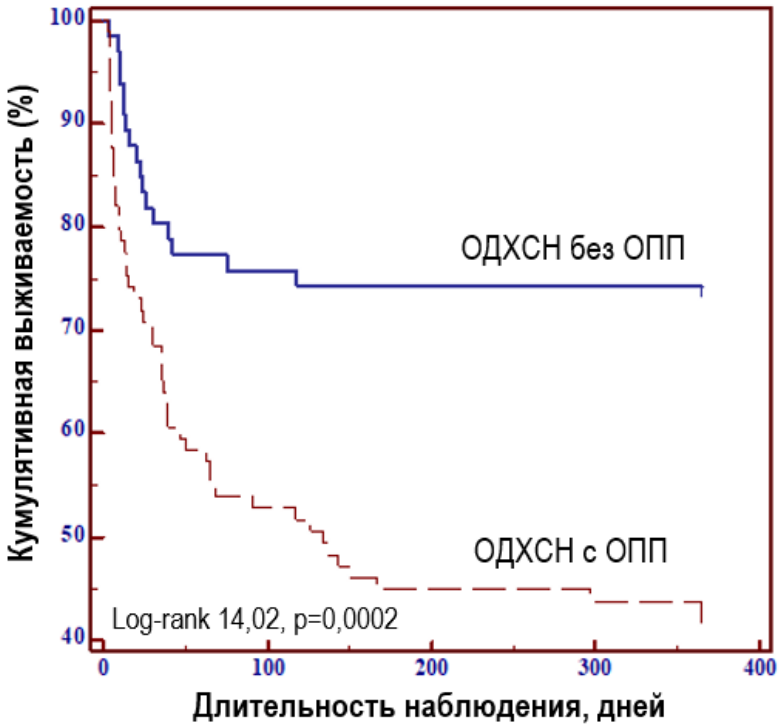


Рисунок 12 — Кумулятивная вероятность выживания (общая смертность) по кривым Каплана – Мейера в зависимости от наличия ОПП

Далее были проанализированы характеристики у пациентов с ОДХСН в зависимости от наличия и отсутствия ОПП и неблагоприятных исходов (Таблицы 20–25).

Таблица 20 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ОДХСН в зависимости от наличия ОПП и общей смертности (n = 155)

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*		*ОДХСН с ОПП (n = 81)*	
	Неблагоприятный исход (n = 19)	Благоприятный исход (n = 55)	Неблагоприятный исход (n = 47)	Благоприятный исход (n = 34)
Пол (м/ж), n (%)	9 (47,4%)/ 10 (52,6%)	31 (56,4%)/ 24 (43,6%)	21 (44,7%)/ 26 (55,3%)	26 (76,5%)/ 8 (23,5%) ##
Возраст, годы	71,2±10,7	68,5±12,6	77,2±11,5 *	70,5±9,6 ##
ИМТ, кг/м^2,	38,4±12,7	34,4±7,4	31,6±7,5	33,1±6,1
Ожирение ст., n (%)	12 (63,2%)	40 (72,7%)	26 (55,3%)	25 (73,5%)
Койко-дни, дней	13,2±7,4	10,5±4,2	10,6±3,2 *	10,6±3,1
Время пребывания в ОРИТ	4,1±1,9	3,2±2,3##	7,7±2,4	4,1±1,9#
ФВ ЛЖ, %	33,7±14,3	41,2±12,7	34,8±12,6	40,3±13,3
Артериальная гипертония, n (%)	19 (100%)	53 (96,3%)	47 (100%)	32 (94,1%)
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	5 (26,3%)	4 (7,2%) #	11 (23,4%)	8 (23,5%) *
ИБС в анамнезе, n (%)	14 (73,7%)	21 (38,1%) ##	34 (72,3%)	20 (58,8%) *
ПИКС в анамнезе, n (%)	14 (73,7%)	20 (36,3%) ##	30 (63,8%)	20 (58,8%) *
ФП в анамнезе, n (%)	10 (52,6%)	29 (52,7%)	38 (80,8%)	24 (70,5%)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	6 (31,6%)	19 (34,5%)	25 (53,2%)	13 (38,2%)
ХБП в анамнезе, n (%)	3 (15,7%)	8 (14,5%)	20 (42,5%) *	19 (55,8%) ***
ХОБЛ/БА, n (%)	6 (31,6%)	14 (25,4%)	7 (14,8%)	11 (32,3%)
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 межгрупповые различия (неблагоприятный исход – неблагоприятный исход, благоприятный исход-благоприятный исход); # – p < 0,05, ## – p < 0,01, ### – p < 0,001 сравнение групп неблагоприятный исход и благоприятный исход в одной группе				

Таблица 21 — Параметры гемодинамики у пациентов с ОДХСН в зависимости от наличия ОПП и общей смертности (n = 155)

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*		*ОДХСН с ОПП (n = 81)*	
	Неблагоприятный исход (n = 19)	Благоприятный исход (n = 55)	Неблагоприятный исход (n = 47)	Благоприятный исход (n = 34)
САД, мм рт ст	124,6±24,7	138,4±34,8	119,4±25,0	135,6±32,0 #
ДАД, мм рт ст	74,4±18,9	75,0±18,8	69,8±14,0	77,8±14,9 #
ЧСС, уд/мин	107,4±30,3	86,8±19,4##	100,5±28,7	91,5±26,0
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 межгрупповые различия (неблагоприятный исход – неблагоприятный исход, благоприятный исход-благоприятный исход); # – p < 0,05, ## – p < 0,01, ### – p < 0,001 сравнение групп неблагоприятный исход и благоприятный исход в одной группе				

Таблица 22 — Эхокардиографические показатели пациентов с ОДХСН по наличию ОПП и исходу (общей смертности) (n = 155)

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*		*ОДХСН с ОПП (n = 81)*	
	Неблагоприятный исход (n = 19)	Благоприятный исход (n = 55)	Неблагоприятный исход (n = 47)	Благоприятный исход (n = 34)
ФВ ЛЖ, %	33,7±14,3	41,2±12,7 ##	34,8±12,6	40,3±13,3
КДР, см	5,3±0,7	5,1±0,9	5,2±0,8	5,4±0,9
КСР, см	4,3±1,0	3,8±1,1	4,1±1,0	4,0±1,3
ТМЖП, см,	1,1±0,2	1,3±0,2	1,2±0,2	1,2±0,3
ПЖ, см	3,9±0,8	3,6±0,9	3,7±0,7	3,7±0,8
ЛП, см	4,6±0,6	4,6±0,5	4,5±0,4	4,6±0,5
Продольный размер ПП, см	6,1±1,0	5,9±0,8	7,0±1,0	6,0±0,9
Поперечный размер ПП, см	4,6±0,8	4,5±0,6	4,5±0,6	4,6±0,7
Индекс ММЛЖ, см	122,8±38,3	130,9±44,2	128,7±37,0	139,1±46,5
ОТС, см	0,43±0,1	0,48±0,1	0,52±0,4	0,46±0,1
ТЗСЛЖ	1,1±0,1	1,2±0,2	1,1±0,2	1,2±0,2
СДЛА, мм.рт.ст	55,9±11,3	54,6±17,4	54,4±16,9	50,7±18,0
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 межгрупповые различия (неблагоприятный исход – неблагоприятный исход, благоприятный исход-благоприятный исход); # – p < 0,05, ## – p < 0,01, ### – p < 0,001 сравнение групп неблагоприятный исход и благоприятный исход в одной группе				

Таблица 23 — Основные Клинические и лабораторно-инструментальные показатели застоя у пациентов с ОДХСН по наличию ОПП и исходу (общей смертности) (n = 155)

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*		*ОДХСН с ОПП (n = 81)*	
	Неблагоприятный исход (n = 19)	Благоприятный исход (n = 55)	Неблагоприятный исход (n = 47)	Благоприятный исход (n = 34)
ШОКС, баллы	8,8±1,5	7,6±1,7 ##	9,1±2,3	8,2±2,3
Клиническая оценка застоя				
Клинические признаки застоя, балл	4,2±1,9	3,5±1,5	6,3±1,7 ***	6,2±1,8 ***
Лабораторно-инструментальная оценка застоя				
NT-proBNP, пг/мл	1969 (1300; 9783)	1300 (713; 2279) #	2416 (1800; 4350)	1971 (1500; 3418) **
СА-125	128 (75,0; 560,0)	57,2 (26,4; 130,0) ##	160 (89,3; 265,0)	141,5 (86,7; 305,0) **
Количество В-линий по УЗИ легких	32,7±9,8	29,8±8,8	33,1±7,6	32,2±7,9

Продолжение таблицы 23

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*		*ОДХСН с ОПП (n = 81)*	
	Неблагоприятный исход (n = 19)	Благоприятный исход (n = 55)	Неблагоприятный исход (n = 47)	Благоприятный исход (n = 34)
VEXUS :				
GRADE 1, n (%)	2 (10,5%)	14 (25,4%)	7 (14,8%)	7 (20,5%)
GRADE 2, n (%)	10 (52,6%)	21 (38,1%)	8 (17,0%) **	5 (14,7%) **
GRADE 3, n (%)	7 (36,8%)	20 (36,3%)	32 (68,0%) *	22 (64,7%) **
Почечный венозный застой по VEXUS, Постоянный поток, n (%)	2 (10,5%)	13 (23,6%)	4 (8,5%)	3 (8,8%)
Бифазный кровоток, n (%)	15 (78,9%)	34 (61,8%)	13 (27,6%) ***	10 (29,4%) **
Монофазный кровоток, n (%)	2 (10,5%)	8 (14,5%)	30 (63,8%) ***	21 (61,7%) ***
НПВ, см	2,5±0,5	2,4±0,3	2,4±0,4	2,4±0,4
Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ межгрупповые различия (неблагоприятный исход – неблагоприятный исход, благоприятный исход-благоприятный исход); # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ сравнение групп неблагоприятный исход и благоприятный исход в одной группе				

Пациенты ОДХСН с неблагоприятным исходом и ОПП в сравнении с пациентами с неблагоприятным исходом без ОПП были достоверно более старшего возраста (77,2±11,5 против 71,2±10,7 лет, $p < 0,05$), имели чаще в анамнезе ХБП (42,5% против 15,7% $p < 0,05$), характеризовались более выраженными клиническими проявлениями застоя (6,3±1,7 против 4,2±1,9, $p < 0,001$), а также более тяжелым венозным застоем по данным протокола VEXUS (GRADE 3– 68% против 36,8%, $p < 0,05$).

Пациенты ОДХСН с неблагоприятным исходом и ОПП в сравнении с пациентами с неблагоприятным исходом без ОПП характеризовались достоверно более низкими значениями СКФ (28,7±15,9 против 61,0±20,7, $p < 0,001$), более высокими значениями цистатина С (1,9 против 1,2, $p < 0,001$) (Таблица 24).

Также пациенты ОДХСН с неблагоприятным исходом и ОПП в сравнении с пациентами с неблагоприятным исходом без ОПП имели более низкие значения железа (4,4 против 7,3, $p < 0,05$) и КНТЖ (7,6 против 17,6, $p < 0,05$).

Таблица 24 — Функциональное состояние почек у пациентов с ОДХСН в зависимости от наличия ОПП и общей смертности (n = 155)

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*		*ОДХСН с ОПП (n = 81)*	
	Неблагоприятный исход (n = 19)	Благоприятный исход (n = 55)	Неблагоприятный исход (n = 47)	Благоприятный исход (n = 34)
Мочевина, ммоль/л	11,0±5,9	8,1±3,0	20,5±9,5 ***	15,7±8,2 ***#
Креатинин, мкмоль/л	103,1 (89,0; 123,1)	97,2 (83,2; 113,9)	168,5 (135,5; 215,0)	179,4 (155,9; 219,9) ***
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	61,0±20,7	65,9±24,2	28,7±15,9 ***	31,7±15,3 ***
Цистатин С, мг/л	1,2 (0,8; 1,4)	1,09 (0,9; 5,7)	1,9 (1,5; 2,6) ***	1,5 (1,2; 2,5) ***
А/Кр в моче, мг/г	100 (60; 150)	67 (34; 158)	150 (83; 256)	137 (88; 246) **
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 межгрупповые различия (неблагоприятный исход – неблагоприятный исход, благоприятный исход-благоприятный исход); # – p < 0,05, ## – p < 0,01, ### – p < 0,001 сравнение групп неблагоприятный исход и благоприятный исход в одной группе				

Обращало на себя внимание, что пациенты с благоприятным исходом и ОПП в отличие от пациентов с благоприятным исходов без ОПП, помимо выраженных нарушений функции почек, а именно достоверно более высоких показателей креатинина (179,4 против 97,2, p < 0,001), цистатина С (1,5 против 1,09, p < 0,001), отношения А/Кр в моче (137 против 67, p < 0,001), более низкой

Таблица 25 — Лабораторные показатели пациентов с ОДХСН по наличию ОПП и исходу (общей смертности) (n = 155)

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*		*ОДХСН с ОПП (n = 81)*	
	Неблагоприятный исход (n = 19)	Благоприятный исход (n = 55)	Неблагоприятный исход (n = 47)	Благоприятный исход (n = 34)
Эритроциты, 10*12	4,3±1,0	4,4±0,8	4,2±0,7	4,4±0,8
Лейкоциты, 10*9	9,9±3,9	9,0±3,2	11,2±5,0	11,3±4,1 **
Тромбоциты, 10*9	198,4±85,9	216,1±69,6	215,7±90,2	250,8±87,5
Гемоглобин г/л	120,5±29,2	128,6±27,6	118,7±25,5	126,0±25,8
Железо, ммоль/л	7,3 (3,6; 16,5)	11,5 (7,1; 14,9)	4,4 (3,4; 7,8) *	5,3 (3,4; 7,4) ***
Ферритин, г/л	139 (67,8; 345,0)	98 (51,0; 166,0)	123,0 (67,0; 254,0)	104,5 (67,0; 203,0)
Трансферин, г/л	2,4 ±0,6	2,7±0,8	2,4±0,6	2,6±0,5
КНТЖ, %	17,6 (6,7; 23,3)	12,3 (9,7; 21,1)	7,6 (5,7; 10,5) *	7,4 (5,7; 10,5) ***
АЛТ, Е/л	31,5 (14,6; 127,2)	20,5 (14,5; 30,0)	37,0 (15,5; 111,4)	19,4 (11,7; 49,7)

Продолжение таблицы 25

Показатель	*ОДХСН без ОПП (n = 74)*		*ОДХСН с ОПП (n = 81)*	
	Неблагоприятный исход (n = 19)	Благоприятный исход (n = 55)	Неблагоприятный исход (n = 47)	Благоприятный исход (n = 34)
АСТ, Е/л	46,3 (34,5; 271,8)	25,8 (19,0; 40,5)	41,7 (22,3; 74,8)	24,8 (16,1; 56,0) #
ЛГД, Е/л	317,0 (253,0; 544,0)9	260,0 (222,9; 324,0)#	302,0 (253,7; 452,0)	276,0 (205,0;343,0)
ЩФ, Е/л	124,7±50,8	104,0±50,0	133,7±90,6	106,4±27,8
Общ. билирубин мкмоль/л	38,3±25,2	24,4±14,8 #	28,5±20,6	26,7±20,2
Общий белок, г/л	63,5±7,3	66,0±6,7	63,4±7,7	67,7±6,1
Альбумин сыворотки, г/л	37,1±10,1	39,5±9,7	33,7±7,6	37,2±9,0
СРБ, мг/л	19,3 (7,2; 81,7)	17,0 (8,1; 45,5)	43,6 (10,8; 113,5)	19,8 (8,6; 45,6)
Глюкоза, ммоль/л	7,6±2,4	7,2±3,7	7,6±3,2	8,3±4,0
Мочевая кислота, мкмоль/л	534,1±177,0	431,6±136,7 ##	628,4±211,2	574,8±174,0 ***
Калий, ммоль/л	4,2±0,6	4,0±0,6	4,9±0,9 **	4,8±0,8 ***
Натрий, ммоль/л	139,1±8,1	141,0±4,4	137,7±6,5	139,1±6,6
Хлор, ммоль/л	98,5±5,8	101,5±6,9	100,4±6,6	100,6±6,5
Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ межгрупповые различия (неблагоприятный исход – неблагоприятный исход, благоприятный исход-благоприятный исход); # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ сравнение групп неблагоприятный исход и благоприятный исход в одной группе				

СКФ (31,7±15,3 против 65,9±24,2, $p < 0,001$) и достоверно более высокой частотой ХБП в анамнезе (55,8% против 14,5%, $p < 0,001$), характеризовались более высокими показателями биомаркеров NT-proBNP (1971 против 1300, $p < 0,01$) и СА-125 (141,5 против 57,2, $p < 0,01$), а также более выраженными проявлениями венозного застоя по протоколу VEXUS (GRADE 3 – 64,7% против 36,3%, $p < 0,001$) и почечным застоем (монофазный кровоток 61,7% против 14,5%).

Далее в группах пациентов ОДХСН с ОПП и ОДХСН без ОПП были изучены предикторы смерти. В многофакторный регрессионный анализ Кокса были включены биомаркеры (NT-proBNP, СА-125), показатели нарушения функционального состояния почек (цистатин С, отношение А\Кр в моче), а также венозный застой GRAGE 3 по протоколу VEXUS. Результаты анализа в группе ОДХСН с ОПП представлены в Таблице 26.

Таблица 26 — Многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношении общей смертности у пациентов ОДХСН с ОПП

Показатель	*Многофакторный регрессионный анализ*		
	ОР	95%-й ДИ	Р
Цистатин С	4,57	1,99–10,47	p < 0,001
А/Кр в моче	3,55	1,52–8,31	0,003
NT-proBNP	3,49	1,40–8,70	0,007
GRADE 3	2,30	0,99–5,32	0,05

Предикторами смерти у пациентов ОДХСН с ОПП были цистатин С, А/Кр в моче, NT-proBNP, и венозный застой GRADE 3 по протоколу VEXUS.

Результаты анализа в группе ОДХСН без ОПП представлены в Таблице 27.

Предиктором смерти у пациентов ОДХСН без ОПП был показатель СА-125.

Таблица 27 — Многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношении общей смертности у пациентов ОДХСН без ОПП

Показатель	*Многофакторный регрессионный анализ*		
	ОР	95%-й ДИ	Р
СА-125	8,36	1,05–66,19	0,04
VeXUS Grade 3 + NTproBNP	2,14	1,18–3,89	0,012
VeXUS Grade 3	1,57	0,97–2,55	0,066

Пороговые значения венозного застоя, кардиальных и почечных биомаркеров, для прогнозирования общей летальности при построении ROC кривых у пациентов с ОДХСН и ОПП представлены в Таблице 28.

Таблица 28 — Пороговые значения переменных, используемых для прогнозирования исходов в зависимости от выбранного метода при поступлении.

	Пороговые значения	Чувствитель-ность	Специфич-ность	AUC	p
NT-proBNP, пг/мл	>1650	76,6	54,9	0,666	< 0,0001
СА-125, Ед/мл	>57,24	89,1	36,3	0,610	0,014
Цистатин С, мг/л	>1,59	60,9	72,5	0,688	< 0,001
А/Кр в моче, мг/г	>119,5	64,7	60,4	0,627	0,004
Степень застоя VeXUS	>2	39,7	93,1	0,696	< 0,001

ROC-кривые для оценки диагностической ценности кардиальных и почечных биомаркеров, а также венозного застоя в отношении риска неблагоприятного исхода у пациентов с ОДХСН и ОПП представлены на Рисунках 13-15.

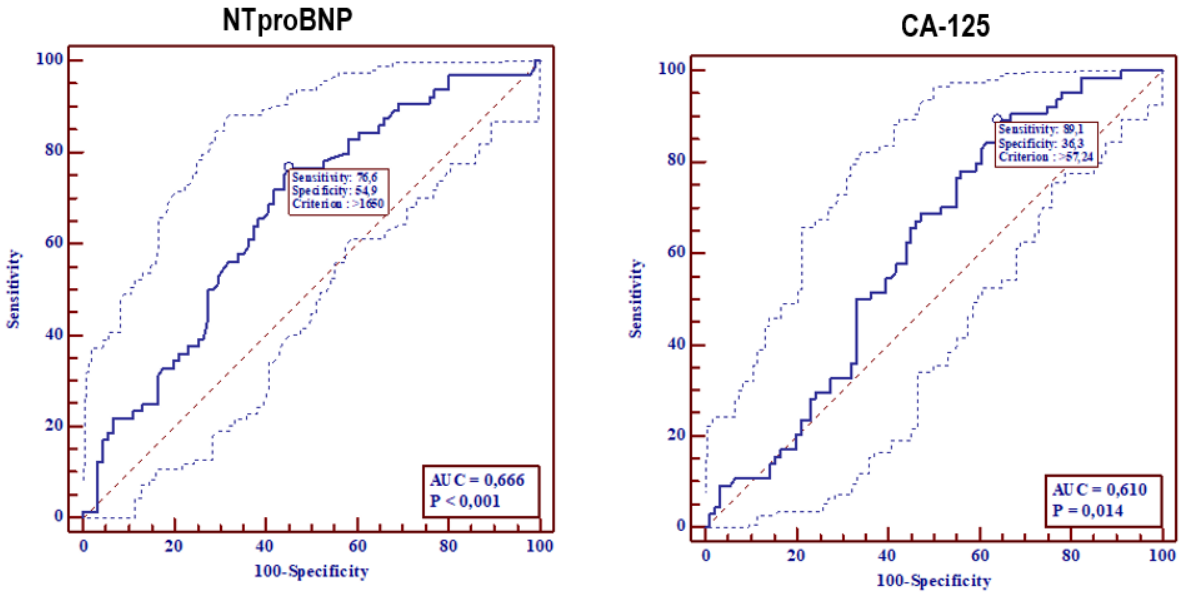


Рисунок 13 — ROC-кривые для оценки диагностической ценности биомаркеров NTproBNP и CA-125 в отношении риска неблагоприятного исхода у пациентов с ОДХСН и ОПП

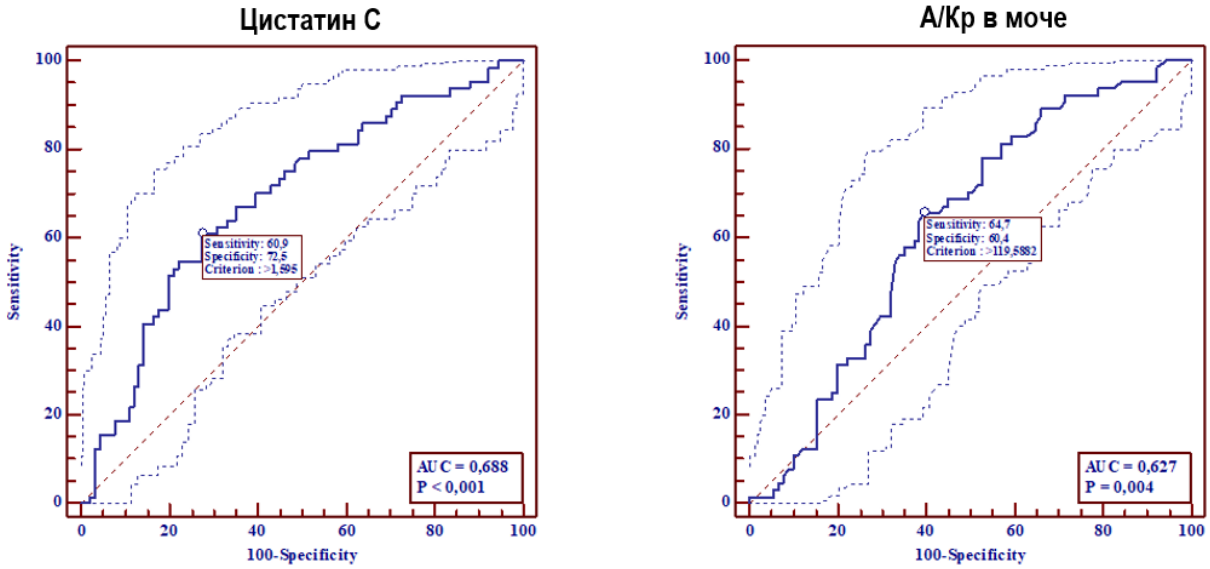


Рисунок 14 — ROC-кривые для оценки диагностической ценности цистатина С и А/Кр в моче в отношении риска неблагоприятного исхода у пациентов с ОДХСН и ОПП

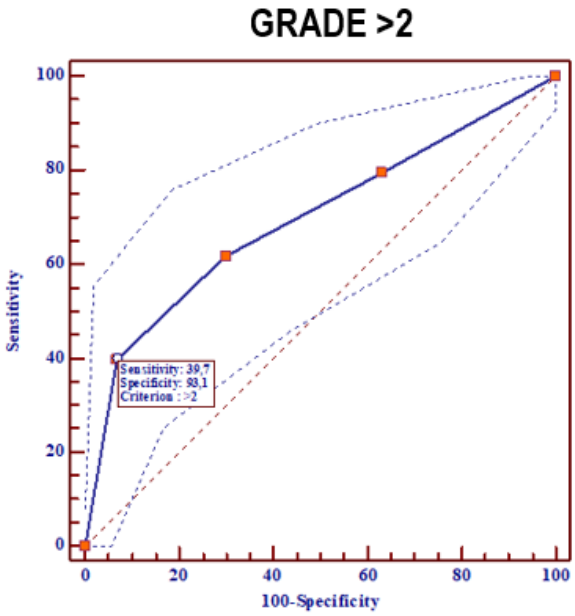


Рисунок 15 — ROC-кривые для оценки диагностической ценности венозного застоя GRADE >2 по протоколу VEXUS в отношении риска неблагоприятного исхода у пациентов с ОДХСН и ОПП

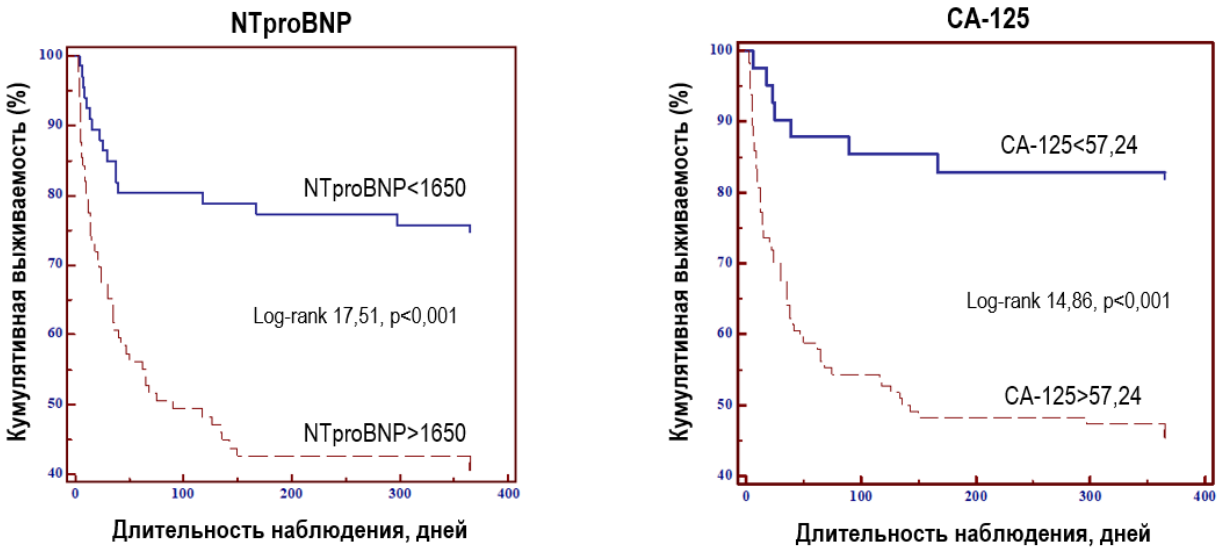


Рисунок 16 — Анализ выживаемости по Каплану – Мейеру (общая смертность) в зависимости от исходных значений NT-proBNP и CA-125 при поступлении у пациентов с ОДХСН, осложненной ОПП

На Рисунке 16 представлены кривые Каплана–Мейера, демонстрирующие кумулятивную вероятность выживания (общая смертность) в зависимости от концентраций NT-proBNP и CA-125 при поступлении, в зависимости от цистатина С и А/Кр в моче на Рисунке 17, в зависимости от тяжести венозного застоя, определенной согласно протоколу VEXUS (Рисунок 18).

Анализ показал наличие статистически значимых различий между группами пациентов при пороговом значении NT-proBNP >1650 пг/мл, СА-125 >57,24 Ед/мл (Рисунок 16), цистатина С>1,59 мг/л, А/Кр в моче >119,5 мг/г (Рисунок 17), а также при степени системного венозного застоя GRADE >2, установленной на оснований ультразвуковой оценки по протоколу VEXUS (Рисунок 18).

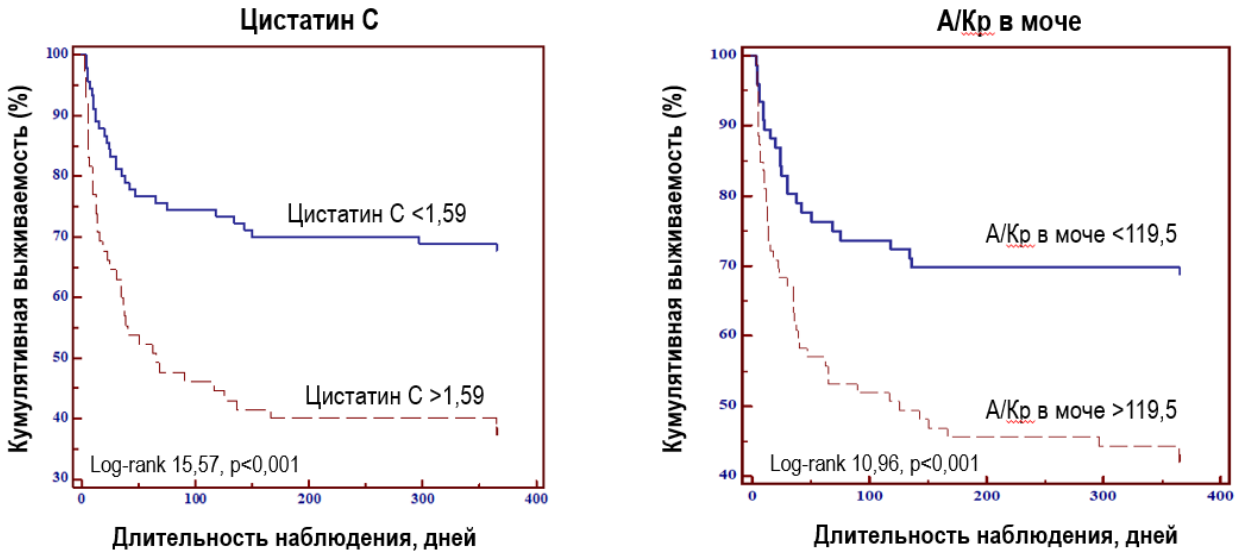


Рисунок 17 — Анализ выживаемости по Клаплану – Мейеру (общая смертность) в зависимости от исходных значений цистатина С и соотношения альбумин/креатинин в моче при поступлении у пациентов с ОДХСН, осложненной ОПП

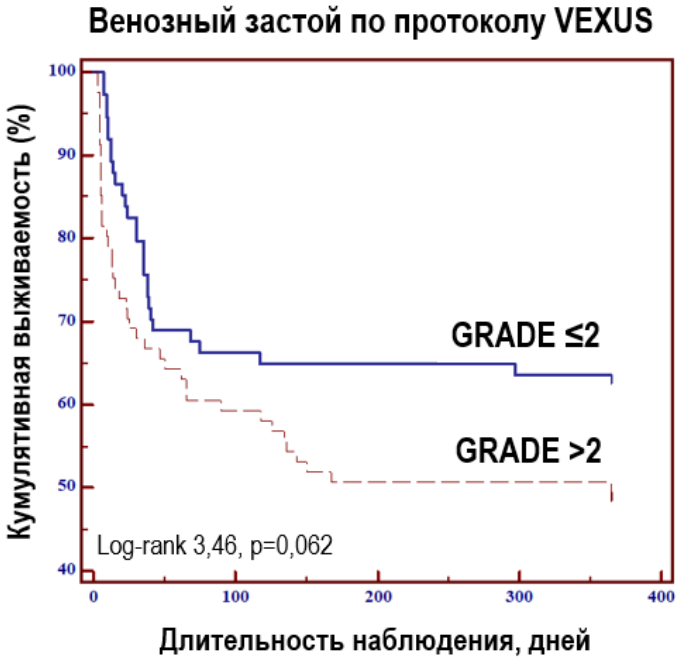


Рисунок 18 — Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру (общая смертность) в зависимости от тяжести венозного застоя, установленной на основании ультразвуковой оценки по протоколу VEXUS при поступлении

Таким образом, у 52,3% пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ, было выявлено ОПП. «Пациенты с ОДХСН и ОПП, характеризовались статистически значимо более выраженными проявлениями застоя, выявляемыми при клиническом и лабораторно-инструментальном обследовании, а также значительно более высокие уровни NT-proBNP» [*244], СА-125, достоверно более высокая частота тяжелого венозного застое GRADE 3, нарушение почечного кровотока в виде монофазного, а также достоверно более высокие показатели воспалительного статуса и более низкие показатели обмена железа.

Выявлена достоверно более высокая частота случаев смерти в течение года наблюдения у пациентов ОДХСН с ОПП (58%) в сравнении группой ОДХСН без ОПП (25,6%). Предикторами смерти в группе пациентов ОДХСН с ОПП были цистатин С >1,59 мг/л (ОШ 4,57 [95%-й ДИ 1,99-10,47], $p < 0,001$) , А/Кр в моче>119,5 мг/г (ОШ 3,55 [95%-й ДИ 1,52–8,31], $p = 0,003$), NT-proBNP >1650 пг/мл (ОШ 3,49 [95%-й ДИ 1,40–8,70], $p = 0,007$). Предиктором смерти у пациентов ОДХСН без ОПП был показатель СА-125>57,24 Ед/мл (ОШ 8,36 [95%-й ДИ 1,05–66,19], $p = 0,04$).

3.2. Изучить роль комплексной оценки кардиальных и почечных биомаркеров, а также венозного застоя в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с ОДСН в течение 12 месяцев

С целью прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ОДСН и ОПП в течение года наблюдения была проанализирована значимость комплексной оценки кардиальных и почечных биомаркеров, а также венозного застоя.

Анализ кривых Каплана–Мейера (Рисунок 19) кумулятивной вероятности выживания (общая смертность), построенных в зависимости от количества применяемых методов оценки, показал преимущество использования 3 методов (оценка венозного застоя GRADE 3 по протоколу VEXUS, NT-proBNP, цистатин С) (ОР 2,28 [95%-й ДИ 1,26–4,10], $p = 0,006$) перед 2 методами (оценка венозного застоя GRADE 3 по протоколу VEXUS, NT-proBNP) (ОР 2,14 [95%-й ДИ 1,18–3,89],

p = 0,012) и одним методом (оценка венозного застоя GRADE 3 по протоколу VEXUS) (ОР 1,57 [95%-й ДИ 0,97–2,55], p = 0,066).

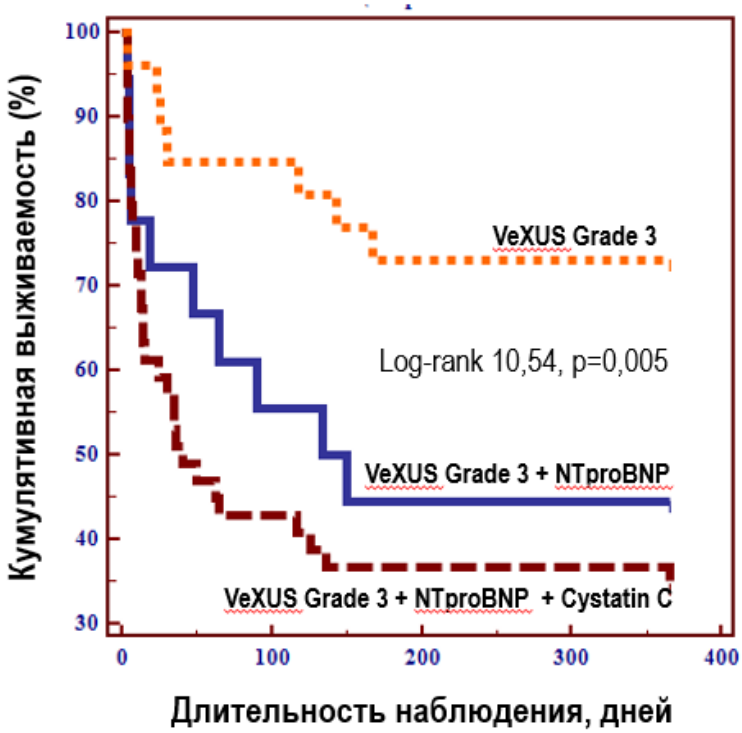


Рисунок 19 — Кумулятивная выживаемость (общая смертность) по Каплану–Мейеру в зависимости от количества примененных методов оценки

Многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношение общей смертности у пациентов ОДХСН с ОПП представлен в Таблице 29.

Таблица 29 — Многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношение общей смертности у пациентов ОДХСН с ОПП

Показатель	*Многофакторный регрессионный анализ*		
	ОР	95%-й ДИ	P
VeXUS Grade 3 + NTproBNP + Cystatin C	2,28	1,26–4,10	0,006
VeXUS Grade 3 + NTproBNP	2,14	1,18–3,89	0,012
VeXUS Grade 3	1,57	0,97–2,55	0,066

Выявлено значимое преимущество использования 3 методов (оценка венозного застоя GRADE 3 по протоколу VEXUS, NT-proBNP, цистатин С) (ОР 2,28 [95%-й ДИ 1,26–4,10], p = 0,006) перед 2 методами (оценка венозного застоя GRADE 3 по протоколу VEXUS, NT-proBNP) (ОР 2,14 [95%-й ДИ 1,18–3,89],

p = 0,012) и одним методом (оценка венозного застоя GRADE 3 по протоколу VEXUS) (ОР 1,57 [95%-й ДИ 0,97-2,55], p = 0,066) в отношении риска общей смертности у пациентов с ОДХСН и ОПП в течение года наблюдения.

3.3. Изучение роли почечного венозного застоя в ранней диагностике и тактике лечения острого почечного повреждения у пациентов с ОДХСН

На момент госпитализации у вех пациентов с ОДХСН (100%, n = 155) были выявлены признак венозного застоя по протоколу VExUS, из них 1 степень была у 19,3% (n = 30), 2 степень у 28,4% (n = 44), 3 степень у 52,3% (n = 81). Почечный венозной застой наблюдался у 85,8% (n = 133) пациентов, из них у 46,5% (n = 72) наблюдался бифазный кровоток, у 39,3% (n = 61) – монофазный (Рисунок 20).

Далее были проанализированы группы в зависимости от степени тяжести венозного застоя по протоколу VEXUS. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в Таблице 30. Пациенты с 2 и 3 степенью застоя характеризовались достоверно более длительным временем госпитализации, а также временем пребывания в ОРИТ. По другим параметрам группы достоверно не различались.

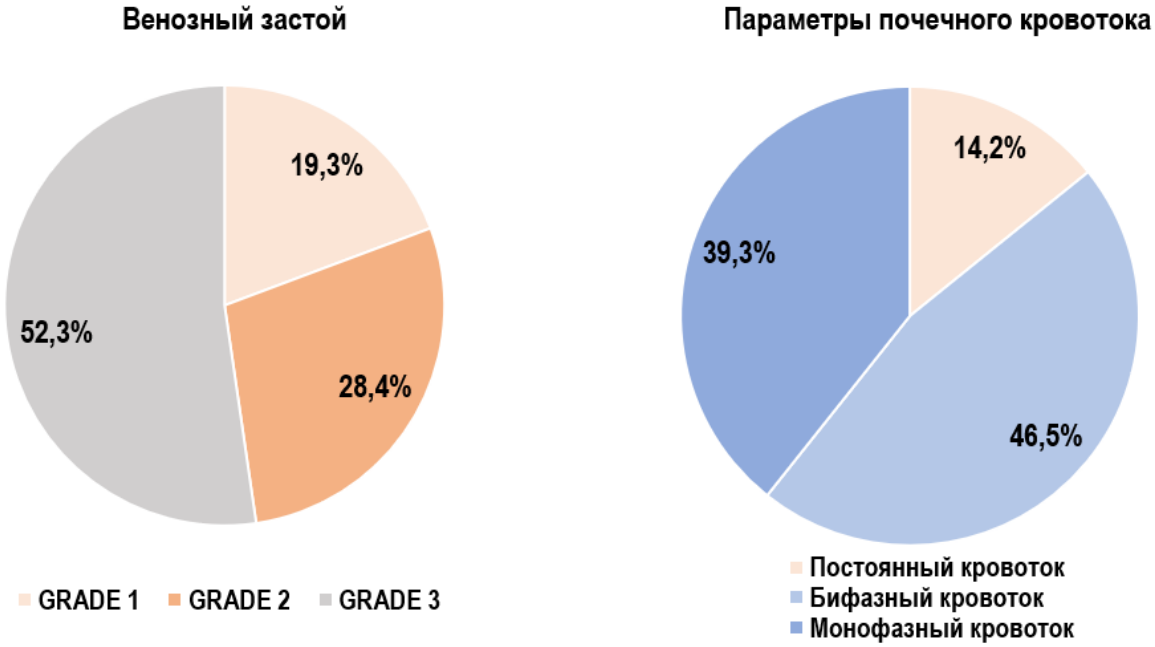


Рисунок 20 — Частота венозного застоя и параметры почечного кровотока по протоколу VEXUS у пациентов с ОДХСН (n = 155)

Таблица 30 — Клинико-демографическая характеристика пациентов с ОДХСН в зависимости от степени венозного застоя по протоколу VEXUS (n = 155)

Показатель	*1-я степень, n = 30*	*2-я степень, n = 44*	*3-я степень, n = 81*
Пол (м/ж), n (%)	17 (56,7%)/ 83 (43,3%)	23 (52,3%)/ 21 (47,7%)	47 (58,0%)/ 53 (42,0%)
Возраст, годы (M±SD)	70,2±8,7	71,8±12,4	75,7±12,6
ИМТ, кг/м^2, (M±SD)	33,1±6,7	32,5±6,8	34,7±9,3
Ожирение ст., n (%)	21 (70%)	27 (61,3%)	55 (67,9%)
Койко-дни, дней	8,5 (7; 11,2)	10,5 (9; 13) *	10 (6; 14) *
Время пребывания в ОРИТ	3,8±1,6	5,1±2,1 *	5,0±3,5 ***
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	41,9±13,5	36,1±12,6*	37,9±13,3*
Артериальная гипертония, n (%)	30 (100%)	44 (100%)	77 (95,1%)
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	3 (10%)	9 (20,4%)	16 (19,7%)
ИБС в анамнезе, n (%)	19 (63,3%)	25 (56,8%)	45 (55,6%)
ПИКС в анамнезе, n (%)	19 (63,3%)	23 (52,3%)	42 (51,8%)
ФП в анамнезе, n (%)	16 (53,3%)	28 (63,6%)	57 (70,4%)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	16 (53,3%)	17 (38,6%)	30 (37,1%)
ХБП в анамнезе, n (%)	9 (30%)	12 (27,3%)	29 (35,8%)
ХОБЛ/БА, n (%)	6 (20%)	11 (25%)	21 (25,9%)
Примечание: * – p < 0,05, ** p < 0,01, *** – p < 0,001 сравнение групп со 2-й и 3-й степенью с группой с 1-й степенью застоя; # – p < 0,05, ## – p < 0,01, ### – p < 0,001 сравнение групп со 2-й и 3-й степенью застоя			

Выявлено достоверное прогрессивное снижение уровней САД и ДАД у пациентов от 1-й степени к 3-й степени венозного застоя (Таблица 31).

Таблица 31 — Параметры гемодинамики у пациентов с ОДХСН в зависимости от степени венозного застоя по протоколу VEXUS (n = 155)

Показатель	*1-я степень, n = 30*	*2-я степень, n = 44*	*3-я степень, n = 81*
САД, мм рт ст	141,9±29,6	133,1±24,5	124,5±33,8 **##
ДАД, мм рт ст	78,4±16,4	75,5±14,09	71,5±18,01 **#
ЧСС, уд/мин	97,2±31,05	94,4±22,5	93,6±26,4
Примечание: * –p < 0,05, ** p < 0,01, *** – p < 0,001 сравнение групп со 2-й и 3-й степенью с группой с 1-й степенью застоя; # – p < 0,05, ## – p < 0,01, ### – p < 0,001 сравнение групп со 2-й и 3-й степенью застоя			

Таблица 32 — Эхокардиографические параметры у пациентов с ОДХСН в зависимости от степени венозного застоя по протоколу VEXUS (n = 155)

Показатель	*1-я степень, n = 30*	*2-я степень, n = 44*	*3-я степень, n = 81*
ФВ ЛЖ, %	41,9±13,5	36,1±12,6*	37,9±13,3*
КДР, см	5,2±0,9	5,3±0,8	5,1±0,8
КСР, см	3,7±1,3	4,2±1,1	4,0±1,1
ТМЖП, см,	1,2±0,2	1,2±0,3	1,2±0,2
ПЖ, см	3,3±0,8	3,6±0,7	3,9±0,8 ***#
ЛП, см	4,3±0,5	4,6±0,4*	4,7±0,5 **
Продольный размер ПП, см	5,5±0,5	5,9±0,6**	6,0±0,9 ***
Поперечный размер ПП, см	4,2±0,4	4,5±0,6**	4,7±0,7 ***
Индекс ММЛЖ, см	126,8±44,3	130,6±47,5	139,1±37,3
ОТС, см	0,46±0,1	0,45±0,1	0,51±0,3
ТЗСЛЖ	1,1±0,1	1,2±0,2	1,1±0,2
СДЛА, мм.рт.ст	45,1±13,6	55,5±16,7**	56,2±16,8 **
Примечание: * – p < 0,05, ** p < 0,01, *** – p < 0,001 сравнение групп со 2-й и 3-й степенью с группой с 1-й степенью застоя; # – p < 0,05, ## – p < 0,01, ### – p < 0,001 сравнение групп со 2-й и 3-й степенью застоя			

Отмечена достоверно более низкая ФВ у пациентов с 2 и 3 степенью венозного застоя в отличие от пациентов с 1 степенью застоя. Также наблюдались более выраженные гемодинамические изменения миокарда – достоверное увеличение значений размеров ПЖ, ПП, ЛП и СДЛА от пациентов с 1 степенью застоя, к пациентам со 2 степенью застоя и максимальные значения у пациентов с 3 степенью застоя (Таблица 32).

Выявлено достоверное прогрессивное ухудшение функционального состояния по шкале ШОКС от 1 к 3 степени застоя (Таблица 33). Пациенты с 3 степенью венозного застоя имели достоверно более высокие баллы, по клинической оценке, застоя, а также статистически значимо более выраженными лабораторно-инструментальными изменениями, в частности более высокими концентрациями NT-proBNP и CA-125, и большим количеством B-линий, выявленных при УЗИ легких.

Таблица 33 — Оценка клинических и лабораторно-инструментальных признаков венозного застоя у пациентов с ОДХСН в зависимости от тяжести застоя, определенной по VEXUS (n = 155)

Показатель	*1-я степень, n = 30*	*2-я степень, n = 44*	*3-я степень, n = 81*
ШОКС, баллы	7,1±2,1	8,0±1,9	9,0±2,0 ***###
Клиническая оценка застоя			
Клинические признаки застоя, балл	4,5±2,3	4,1±1,7	5,7±2,1 **###
Лабораторно-инструментальная оценка застоя			
NT-proBNP, пг/мл	1378 (734; 3370)	1926 (1215; 4937)	3253 (2208; 5404) *
СА-125	78,5 (27; 198,7)	89,7 (54,8; 206,3)	125,2 (81,0; 279,6) *
Количество В-линий по УЗИ легких	29,7±8,6	31,1±8,2	32,7±8,4 *
Почечный венозный застой по VEXUS, Постоянный поток, n (%) Бифазный кровоток, n (%) Монофазный кровоток, n (%)	 0 (0%) 18 (60%) 12 (40%)	 3 (6,8%) * 39 (88,7%) *** 2 (4,5%) ***	 1 (1,2%) 21 (25,9%) ***### 59 (72,9%) ***###
НПВ, см	2,2±0,3	2,4±0,3***	2,7±0,3 ***##
Примечание: * – p < 0,05, ** p < 0,01, *** – p < 0,001 сравнение групп со 2-й и 3-й степенью с группой с 1-й степенью застоя; # – p < 0,05, ## – p < 0,01, ### – p < 0,001 сравнение групп со 2-й и 3-й степенью застоя			

Таким образом, пациенты с 3 степенью венозного застоя были более тяжелыми и имели выраженный застой по обоим кругам кровообращения (Таблица 33).

Отмечены также достоверные различия по лабораторным показателям. Пациенты с 3-ю степенью венозного застоя имели достоверно более высокие значения глюкозы, мочевой кислоты, калия, ЛДГ, ЩФ, общего билирубина, и достоверно более низкие значения общего белка и альбумина (Таблица 35).

У пациентов с 3-ю степенью застоя был выявлен в 72,9% случаев монофазный почечный кровоток, и в 25,9% случаев – бифазный кровоток.

Наблюдались достоверно более высокие показатели креатинина и цистатина С, и достоверно более низкие значения СКФ у пациентов с 3 степенью венозного застоя. По уровням А\Кр в моче различий между группами выявлено не было (Таблица 34).

Таблица 34 — Функциональное состояние почек у пациентов с ОДХСН в зависимости от степени венозного застоя по протоколу VEXUS (n = 155)

Показатель	*1-я степень, n = 30*	*2-я степень, n = 44*	*3-я степень, n = 81*
Мочевина, ммоль/л	10,1±5,7	10,6±5,1	17,13±9,9 ***###
Креатинин, мкмоль/л	112,9 (90; 160)	106 (89,3; 143,9)	148,5 (105,9; 194,4) **###
СКФ, мл/мин/1,73 м2	52,0±28,1	56,1±27,4	39,3±22,8 *###
Цистатин С, мг/л	1,0 (0,9; 1,4)	1,3 (1,0; 1,8)	1,6 (1,1; 2,3) **
А/Кр в моче, мг/г	86,5 (36,0; 190,0)	114,9 (33,0; 238,5)	134,0(70,0; 203,0)
Примечание : * – p < 0,05, ** p < 0,01, *** – p < 0,001 сравнение групп со 2-й и 3-й степенью с группой с 1-й степенью застоя; # – p < 0,05, ## – p < 0,01, ### – p < 0,001 сравнение групп со 2-й и 3-й степенью застоя			

Таблица 35 — Лабораторная характеристика у пациентов с ОДХСН в зависимости от степени венозного застоя по протоколу VEXUS (n = 155)

Показатель	*1-я степень, n = 30*	*2-я степень, n = 44*	*3-я степень, n = 81*
Эритроциты, 10*12	4,2±0,8	4,4±0,8	4,3±0,7
Лейкоциты, 10*9	10,7±4,6	10,01±3,8	10,3±4,3
Тромбоциты, 10*9	236,6±88,4	220,8±77,4	216,1±84,4
Гемоглобин г/л	124,5±29,9	124,5±28,6	123,6±25
Железо, ммоль/л	7,9 (4,8; 12,2)	7,3 (4,3, 13,5)	6,7 (3,5, 9,9) #
Ферритин, г/л	128 (88,5; 242,2)	97,5 (50; 180,2)	106 (60, 212)
Трансферин, г/л	2,4 (2,1; 2,9)	2,5 (2,3; 3,1)	2,6 (2,1; 3,09)
КНТЖ, %	11,3 (6,6; 17,7)	10,2 (6,5; 18,6)	8,6 (6,6; 15,9)
АЛТ, Е/л	21,7 (14,1; 35,3)	25,4 (15,7; 73,7)	21,7 (12,9; 64,5)
АСТ, Е/л	26,6 (18,4; 46,1)	35,4 (20,3; 66,5)	30,6 (20,5; 68,8)
ЛГД, Е/л	248,5 (196,7; 238)	276 (229,7; 380,2)	300 (235,5; 374) **
ЩФ, Е/л	94,7±32,3	113,0±45,4	125,4±76,2 **
Общ. билирубин мкмоль/л	14,6 (11,1; 23,6)	21,8 (13,5; 34,2) *	26 (10,2; 85,9) **
Общий белок, г/л	68,0±5,4	64,3±6,7	64,8±7,7 **
Альбумин сыворотки, г/л	41,7±10	36,3±8,9	34,6±7,5 ***#
СРБ, мг/л	17,7 (6,4; 52,1)	18,2 (7,4; 58,8)	26 (10,2; 85,9)
Глюкоза, ммоль/л	7,3±4,7	8,4±2,7	9,8±3,2 *
Мочевая кислота, мкмоль/л	428,7±149,7	492,7±159	597,1±200,2 ***
Калий, ммоль/л	4,3±0,9	4,2±0,6	4,7±0,9 **##

Продолжение таблицы 35

Показатель	*1-я степень, n = 30*	*2-я степень, n = 44*	*3-я степень, n = 81*
Натрий, ммоль/л	140,2±4,6	140,6±4,6	138,4±6,4
Хлор, ммоль/л	101,8±8,1	100,9±4,6	100,0±6,9
Примечание: * – p < 0,05, ** p < 0,01, *** – p < 0,001 сравнение групп со 2-й и 3-й степенью с группой с 1-й степенью застоя; # – p < 0,05, ## – p < 0,01, ### – p < 0,001 сравнение групп со 2-й и 3-й степенью застоя			

На Рисунке 21 представлена динамика венозного застоя, установленная с использованием протокола VEXUS.

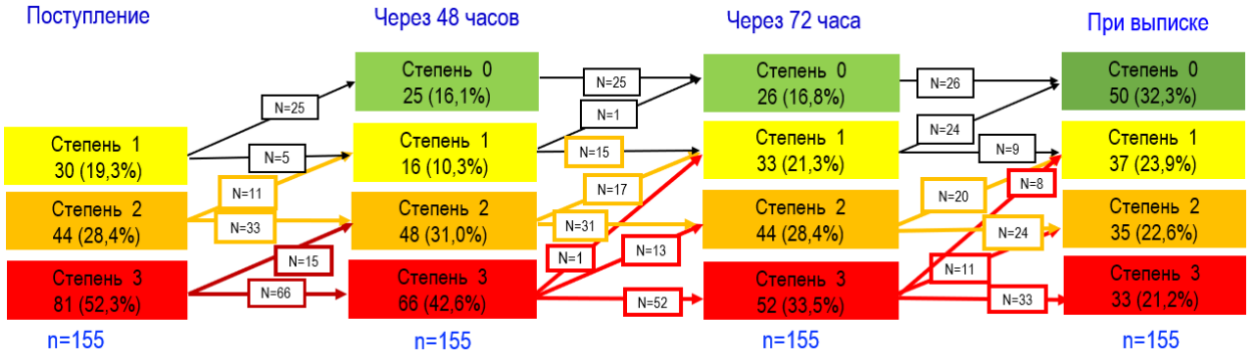


Рисунок 21 — Динамика венозного застоя по протоколу VEXUS

Тяжелая степень застоя отмечалась у 52,3% пациентов по протоколу VEXUS при поступлении, на фоне проводимой терапии его частота на протяжении наблюдения снижалась, однако оставалась значительной к концу третьих суток госпитализации. При выписке отмечалось снижение частоты венозного застоя до 67,7% (n = 105) случаев, при этом 1-й степени – у 23,9% (n = 37), 2-й степени – у 22,6% (n = 35), 3-й степени – у 21,2% (n = 33) пациентов.

Частота ОПП при 1-й степени венозного застоя составляла 33,3%, при 2-й – 36,4%, при 3-й – 77,8%. При сравнении с 1-й степенью застоя относительный риск (ОР) развития ОПП для пациентов со 2-й степенью составил 1,09 (95%-й ДИ 0,60–1,97, p = 0,98), тогда как для пациентов с 3-й степенью ОР достигал 2,33 (95%-й ДИ 1,38–3,95, p < 0,001). Таким образом, наблюдалось достоверное увеличение риска развития ОПП при 3 степени застоя.

По результатам доплеровской оценки почечного кровотока, ОПП диагностировалось в 27% случаев при непрерывном (постоянном) кровотоке, в 32% – при бифазном и в 98% – при монофазном. ОР развития ОПП при монофазном

почечного кровотоке по сравнению с непрерывным кровотоком составил 3,61 (95%-й ДИ 1,82–7,14; $p < 0,001$). Полученные данные подтверждают значимое повышение риска развития ОПП при выраженном общем венозном застое, а также при тяжелых нарушениях почечного кровотока.

У пациентов с тяжелым венозным застоем (3-я степень поVEXUS) медиана концентрации натрия в моче через 2 часа после начала диуретической терапии была достоверно ниже, чем при 1–2-й степени застоя ($p < 0,001$) (Таблица 36).

Таблица 36 — Натрийуретический ответ в зависимости от тяжести системного венозного застоя, определенной по протоколу VEXUS.

Показатель	*Пациенты с ОДХСН (n = 155)*	*Степень венозного застоя*			*P*
		Степень 1 (n = 30)	Степень 2 (n = 44)	Степень 3 (n = 81)	
Концентрация натрия в моче через 2 часа после инициации терапии диуретиками, мкмоль/л	108 (58; 142)	122,5 (101; 134)	102 (75;121,7)	66 (44; 90) *	< 0,001
Доля пациентов с концентрацией натрия в моче < 70 ммоль/л через 2 часа после инициации терапии диуретиками, n (%)	44 (28%)	2 (7%)	6 (14%)	36 (44,4%) *	< 0,001
Примечание: * – достоверная статистическая значимость ($p < 0,05$) между пациентами с выраженным застоем (VExUS 3), легким и умеренным застоем					

Содержание натрия в моче < 70 ммол/л через 2 ч после введения первой дозы фуросемида было выявлено у 36 пациентов с тяжелым венозным застоем и монофазным почечным кровотоком. У пациентов с 3-й степенью венозного застоя кумулятивная доза фуросемида оказалась более высокой по сравнению с больными, имевшими легкий и умеренный застой: 414 (200−460) против 280 (200−380) и 292 (165−350) мг соответственно ($p < 0,001$).

В первые 6 ч у участников исследования с 3-й степенью застоя было отмечено статистически значимое снижение диуреза по сравнению с пациентами с 1–2-й степенью застоя: 550 (250–1400) против 1600 (800–2300) и 1500 (950–2500) мл соответственно ($p < 0,001$). Такая же тенденция наблюдалась через 24 ч: при 3-й степени застоя объем диуреза составил 1800 (950–2500) мл, при 2-й степени – 3100 (2600–3800) мл и при 1-й степени – 3300 (2400–4100) мл ($p < 0,001$).

У пациентов с монофазным почечным кровотоком объем диуреза в первые 6 ч был также достоверно ниже, чем при нормальном и бифазном кровотоке: 550 (300–1300) против 1600 (1200–2100) и 1300 (875–2300) мл соответственно ($p < 0,001$).

Резистентность к диуретикам наблюдалась у 54 пациентов, среди них венозный застой легкие степени (VExUS 1) был зарегистрирован у 5 (9,2%) пациентов, умеренной застой (VExUS 2) у 7 (13%) пациентов, а выраженный венозный застой (VExUS 3) наблюдался у 42 (77,7%) пациентов. Отмечено, что у пациентов с выраженным застоем (VExUS 3 степени) были более склоны к развитию резистентности к диуретикам по сравнению с другими группами (ОШ = 5,38; ДИ: 1,87–15,45, $p < 0,001$) (Таблица 37).

Таблица 37 — Резистентность к диуретикам в зависимости от степени VExUS (n = 155)

	Всего (n = 155)	VExUS Степень 1 (n = 30)	VExUS Степень 2 (n = 44)	VExUS Степень 3 (n = 81)	p
Резистентность к диуретикам, n (%)	54 (34,88%)	5 (9,2%)	7 (13%)	42 (77,7) *	p < 0,001
Примечание: * – достоверная статистическая значимость (p < 0,05) между пациентами с выраженным застоем (VExUS 3), легким и умеренным застоем					

Помимо этого, у пациентов с 3 степенью венозного застоя кумулятивная доза фуросемида была более высокой по сравнению с пациентами с легким и умеренным застоем: 430 [220–680] мг против 222 [168– 350] мг и 280 [200–400] мг соответственно, $p < 0,001$ (Таблица 38).

Таблица 38 — Кумулятивная доза фуросемида в зависимости от степени VExUS (n = 155)

	Всего (n = 155	VExUS Степень 1 (n = 30)	VExUS Степень 2 (n = 44)	VExUS Степень 3 (n = 81)	p
Кумулятивная доза петлевых диуретиков, мг	245 [160–330]	222 [168– 350]	280 [200–400]	430 [220–680] *	p < 0,001
Примечание: * – достоверная статистическая значимость (p < 0,05) между пациентами с выраженным застоем (VExUS 3), легким и умеренным застоем					

Также у пациентов с монофазным почечным кровотоком кумулятивная доза фуросемида была больше по сравнению с другими группами, p < 0,001 (Таблица 39).

Таблица 39 — Кумулятивная доза фуросемида в зависимости от паттерного внутрипочечного кровотока (n = 155)

	Кумулятивная доза петлевых диуретиков, мг				P значение между группами
	Всего (n = 155	Нормальный кровоток	Умеренно нарушенный кровоток	Выраженно нарушенный кровоток	
Почечный кровоток	280 [200–380]	224 [170–325]	292 [165–350]	414 [200–460]	p < 0,001

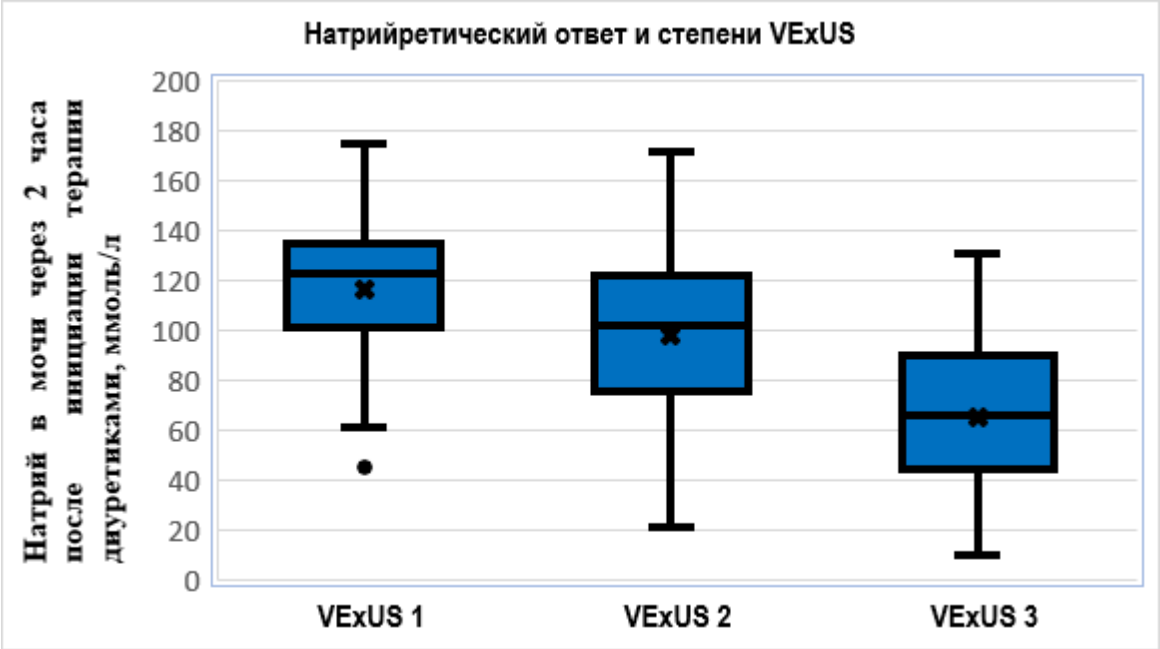


Рисунок 22 — Изменение концентрация натрия в мочи через два часа после начала диуретической терапии в зависимости от степени венозного застоя по протокVExUS

Таким образом, признаки венозного застоя по протоколу VExUS были выявлены у 100% пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ. При этом более чем у половины (52,3%) он был тяжелым и сочетался с ОПП.

Установлена достоверная ассоциация между 3-й степенью венозного застоя (VExUS), нарушением почечного кровотока и повышенным риском развития ОПП, снижением натрийуретического ответа на первую дозу диуретиков и более высокой кумулятивной дозой фуросемида.

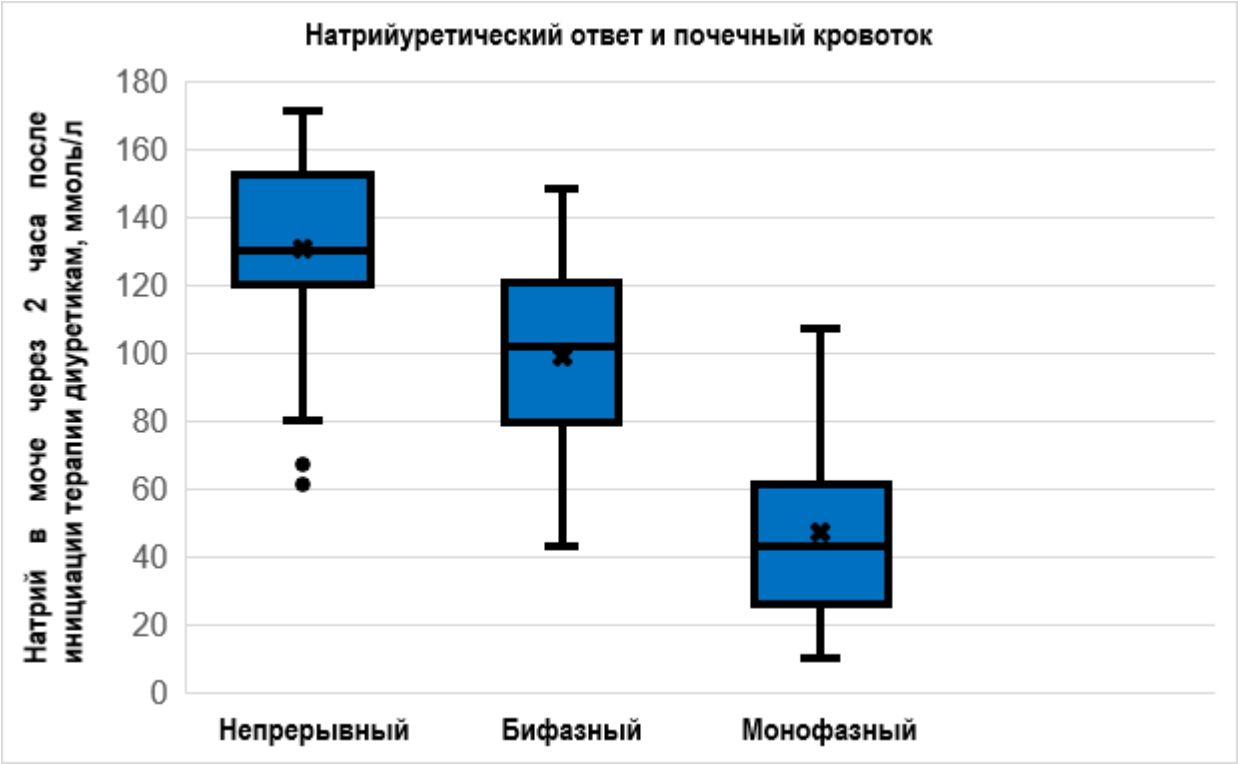


Рисунок 23 — Концентрация натрия в мочи в зависимости от паттернов внутрипочечного кровотока

3.4. Определение клинико-прогностической ценности почечного венозного застоя, кардиальных и почечных биомаркеров, в отношении общей смертности у пациентов с ОДХСН в течение года наблюдения

В рамках годичного проспективного наблюдения у 155 пациентов с ОДХСН была изучена Клинико-прогностическая ценность венозного застоя, кардиальных и почечных биомаркеров, в отношении общей летальности. За период наблюдения зарегистрировано 66 летальных исходов (42,5%), в том числе 34 комбинированных неблагоприятных исхода (21,9%). Клинико-демографическая особенности пациентов в зависимости от исхода представлена в Таблице 40.

Таблица 40 — Клинико-демографические показатели пациентов с ОДХСН в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом (n = 155)

Показатель	*ОДХСН и неблагоприятный исход (n = 66)*	*ОДХСН и благоприятный исход (n = 89)*
Пол (м/ж), n (%)	30 (45,5%)/ 36 (54,5%)	57 (64,0%)/ 32 (36,0%) *
Возраст, годы (M±SD)	75,4±11,5	69,2±11,6

Продолжение таблицы 40

Показатель	*ОДХСН и неблагоприятный исход (n = 66)*	*ОДХСН и благоприятный исход (n = 89)*
ИМТ, кг/м^2, (M±SD)	33,6±9,7	33,9±6,9
Ожирение ст., n (%)	38 (57,5%)	65 (73,0%)
Койко-дни, дней	9 (6; 13)	10 (8; 13)
Время пребывания в ОРИТ	5 (3; 7)	3 (2; 4) ***
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	34,5±13,0	40,8±12,8 **
Артериальная гипертония, n (%)	66 (100%)	85 (95,5%)
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	16 (24,2%)	12 (13,4%)
ИБС в анамнезе, n (%)	48 (53,9%)	41 (46,1%) ***
ПИКС в анамнезе, n (%)	44 (66,6%)	40 (44,9%) **
ФП в анамнезе, n (%)	48 (72,7%)	53 (59,5%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	31 (46,9%)	32 (35,9%)
ХБП в анамнезе, n (%)	23 (34,8%)	27 (30,3%)
ХОБЛ/БА, n (%)	13 (19,6%)	25 (28,1%)
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 межгрупповые различия		

Пациенты ОДХСН с неблагоприятным исходом характеризовались достоверно более высокой частотой в анамнезе ИБС и ПИКС, более низкой ФВ и более длительным пребыванием в ОРИТ (Таблица 40), а также достоверно более низким САД, и более высокой ЧСС (Таблица 41).

Таблица 41 — Параметры гемодинамики у пациентов с ОДХСН в зависимости от неблагоприятного исхода (n = 155)

Показатель	*ОДХСН и неблагоприятный исход (n = 66)*	*ОДХСН и благоприятный исход (n = 89)*
САД, мм рт ст	120,9±24,9	137,3±33,6 **
ДАД, мм рт ст	71,1±15,5	76,1±17,4
ЧСС, уд/мин	102,5±29,1	88,6±22,2 **
Показатель: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 сравнение групп пациентов с неблагоприятным и благоприятным исходом		

Не было выявлено достоверных различий в отношении остальных эхокардиографических параметров (Таблица 42).

Таблица 42 — Эхокардиографические параметры у пациентов с ОДХСН в зависимости от неблагоприятного исхода (n = 155)

Показатель	*ОДХСН и неблагоприятный исход (n = 66)*	*ОДХСН и благоприятный исход (n = 89)*
ФВ ЛЖ, %	34,5±13,0	40,8±12,8 **
КДР, см	5,2±0,8	5,2±0,9
КСР, см	4,1±1,0	3,9±1,2
ТМЖП, см	1,2±0,2	1,2±0,3
ПЖ, см	3,8±0,7	3,6±0,9
ЛП, см	4,5±0,5	4,6±0,5
Продольный размер ПП, см	6,7±3,5	5,9±0,8
Поперечный размер ПП, см	4,6±0,7	4,6±0,6
Индекс ММЛЖ, см,	126,5±37,3	134,0±45,0
ОТС, см,	0,50±0,40	0,48±0,13
ТЗСЛЖ	1,1±0,1	1,2±0,2
СДЛА, мм.рт.ст	54,8±15,4	53,1±17,6
Показатель: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 сравнение групп пациентов с неблагоприятным и благоприятным исходом		

В Таблица 43 представлена Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика застойных явлений.

Таблица 43 — Клиническая и лабораторно-инструментальная показатели застоя у пациентов с ОДХСН в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом (n = 155)

Показатель	*ОДХСН и неблагоприятный исход (n = 66)*	*ОДХСН и благоприятный исход (n = 89)*
ШОКС, баллы	9,1±2,1	7,8±2,0 ***
Клиническая оценка застоя		
Клинические признаки застоя, балл	5,7±2,0	4,6±2,1 **
Лабораторно-инструментальная оценка застоя		
NT-proBNP, пг/мл	2382 (1700; 4500)	1526 (900; 2538) ***

Продолжение таблицы 43

Показатель	*ОДХСН и неблагоприятный исход (n = 66)*	*ОДХСН и благоприятный исход (n = 89)*
СА-125, Ед/мл	156 (83,8; 268,0)	89 (34,5; 221,0) **
Количество В-линий по УЗИ легких	33,0±8,2	30,7±8,5
VEXUS : GRADE 1, n (%) GRADE 2, n (%) GRADE 3, n (%)	 9 (13,6%) 18 (27,3%) 39 (59,1%)	 21 (23,6%) 26 (29,2%) 42 (47,2%)
Почечный венозный застой по VEXUS, Постоянный поток, n (%) Бифазный кровоток, n (%) Монофазный кровоток, n (%)	 6 (9,1%) 28 (42,4%) 32 (48,5%)	 16 (17,9%) 44 (49,5%) 29 (32,6%) *
НПВ, см	2,4±0,4	2,4±0,3
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 межгрупповые различия. Данные представлены как M ± SD или Me (IQR)		

Пациенты ОДХСН с неблагоприятным исходом характеризовались достоверно более высокими баллами по шкале ШОКС, более высокими клиническими проявлениями застоя, уровнями биомаркеров NT-proBNP и СА-125, а также более выраженными проявлениями почечного венозного застоя.

Функциональное состояние почек у пациентов с ОДХСН в зависимости от неблагоприятного исхода представлено в Таблице 44.

Таблица 44 — Функциональное состояние почек у пациентов с ОДХСН в зависимости от неблагоприятного исхода (n = 155)

Показатель	*ОДХСН и неблагоприятный исход (n = 66)*	*ОДХСН и благоприятный исход (n = 89)*
Мочевина, ммоль/л	17,8±9,6	11,0±6,7 ***
Креатинин, мкмоль/л	148,4 (104,8; 189,1)	113,9 (92,0; 160,9) **
СКФ, мл/мин/1,73 м2	38,0±22,7	52,8±27,0 ***
Цистатин С, мг/л	1,7 (1,2; 2,3)	1,2 (0,9; 1,7) ***
А/Кр в моче, мг/г	137 (66; 208)	105 (43; 282)
ОПП	47 (71,2%)	34 (38,2%) ***
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 межгрупповые различия. Данные представлены как M ± SD или Me (IQR)		

Таблица 45 — Лабораторная характеристика у пациентов с ОДХСН в зависимости от неблагоприятного исхода (n = 155)

Показатель	*ОДХСН и неблагоприятный исход (n = 66)*	*ОДХСН и благоприятный исход (n = 89)*
Эритроциты, 10^{12}	4,2±0,8	4,4±0,8
Лейкоциты, 10^9	10,9±4,7	9,9±3,7
Тромбоциты, 10^9	210,7±88,7	229,4±78,3
Гемоглобин г/л	119,2±26,4	127,6±26,8
Железо, ммоль/л	5,5 (3,4; 8,9)	7,8 (5,0; 13,4) **
Ферритин, г/л	133,5 (67,8; 254,0)	101,0 (59,0; 180,0)
Трансферин, г/л	2,3 (1,9; 2,9)	2,6 (2,3; 3,1) **
КНТЖ, %	8,3 (5,9; 16,8)	10,3 (7,2; 15,7)
АЛТ, Е/л	35,4 (15,2; 111,4)	20,4 (12,9; 33,2)
АСТ, Е/л	43,1 (24,7; 104,5	25,8 (18,9; 40,5)
ЛГД, Е/л	305 (253,7; 455,0)	265 (221,0; 338,0) **
ЩФ, Е/л	131,1±80,7	104,9±42,7 **
Общ. билирубин мкмоль/л	24,0 (14,8; 40,3)	22,1 (12,1; 31,2)
Общий белок, г/л	63,4±7,6	66,3±6,5 **
Альбумин сыворотки, г/л	33,6 (29,0; 38,1)	36,7 (33,9; 40,6)
СРБ, мг/л	35,1 (10,0; 105,7)	18,2 (8,2; 45,5) **
Глюкоза, ммоль/л	7,6±3,0	7,6±3,8
Мочевая кислота, мкмоль/л	601,2±205,2	486,9±166,7 ***
Калий, ммоль/л	4,7±0,8	4,3±0,8 **
Натрий, ммоль/л	138,1±6,9	140,3±4,4
Хлор, ммоль/л	99,9±6,4	101,1±6,7
Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ сравнение групп пациентов с неблагоприятным и благоприятным исходом. Данные представлены как M ± SD или Me (IQR)		

Обращало внимание достоверно более выраженные нарушения функционального состояния почек у пациентов с ОДХСН и неблагоприятным исходом в отличие от лиц с благоприятным исходом, таких как более высокие показатели креатинина (148,4 против 113,9, $p < 0,01$), цистатина С (1,7 против 1,2, $p < 0,001$), более низкие значения СКФ (38,0±22,7 против 52,8±27,0, $p < 0,001$).

Выявлено также достоверно более высокая частота ОПП у пациентов с неблагоприятным исходов (71,2% против 38,2%, $p < 0,001$) соответственно.

Лабораторная характеристика у пациентов с ОДХСН в зависимости от неблагоприятного исхода представлена в Таблице 45. Пациенты с неблагоприятным исходом имели достоверно более низкие показатели железа (5,5 против 7,8, $p < 0,01$) и трансферрина (2,3 против 2,6, $p < 0,01$), более высокими уровнями мочевой кислоты (601,2±205,2 против 486,9±166,7, $p < 0,001$), и калия (4,7±0,8 против 4,3±0,8, $p < 0,01$).

Таким образом, частота неблагоприятного исхода (общей смерти) в течение года наблюдения у пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ, составила 42,5%. Пациенты с неблагоприятным исходом характеризовались более выраженными клиническими проявлениями застоя, нарушениями функционального состояния почек, включая почечный застой и более высокую частоту ОПП, более высокими уровнями биомаркеров NT-proBNP и CA-125.

Динамика показателей у пациентов с ОДХСН в зависимости от исхода заболевания представлена в Таблицах 46–48.

Таблица 46 — Изменение показателей УЗИ легких у пациентов с ОДХСН в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом (n = 155)

Показатель	*Общая группа (n = 155)*	*ОДХСН и неблагоприятный исход (n = 66)*	*ОДХСН и благоприятный исход (n = 89)*
Количество В-линий по УЗИ легких, День 1	31,7±8,4	33,0±8,2	30,7±8,5
Количество В-линий по УЗИ легких, День 2	27,9±7,7	29,5±7,3	26,7±7,7 *
Количество В-линий по УЗИ легких, День 3	24,8±7,7	26,6±7,3	23,5±7,8 *
Количество В-линий по УЗИ легких при выписке	19,6±8,4	22,9±8,6	17,2±7,3 ***
Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ сравнение групп пациентов			

Таблица 47 — Динамика показателей венозного застоя по протоколу VEXUS у пациентов с ОДХСН в зависимости от неблагоприятного исхода (n = 155)

Показатель	*Общая группа (n = 155)*	*ОДХСН и неблагоприятный исход (n = 66)*	*ОДХСН и благоприятный исход (n = 89)*
НПВ, см, День 1	2,4±0,4	2,4±0,4	2,4±0,3
НПВ, см, День 2	2,3±0,2	2,4±0,4	2,3±0,3
НПВ, см, День 3	2,2±0,4	2,3±0,4	2,2±0,3
НПВ, см, при выписке	2,1±0,4	2,2±0,4	2,0±0,3 ***
VEXUS, День 1			
GRADE 0, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
GRADE 1, n (%)	30 (19,4%)	9 (13,6%)	21 (23,6%)
GRADE 2, n (%)	44 (28,4%)	18 (27,3%)	26 (29,2%)
GRADE 3, n (%)	81 (52,2%)	39 (59,1%)	42 (47,2%)
VEXUS, День 2			
GRADE 0, n (%)	25 (16,1%)	9 (13,6%)	16 (17,9%)
GRADE 1, n (%)	16 (10,3%)	4 (6,1%)	12 (13,5%)
GRADE 2, n (%)	48 (30,9%)	20 (30,3%)	28 (31,5%)
GRADE 3, n (%)	66 (42,7%)	33 (50,0%)	33 (37,1%)
VEXUS, День 3			
GRADE 0, n (%)	26 (16,7%)	9 (13,6%)	17 (19,1%)
GRADE 1, n (%)	33 (21,3%)	10 (15,2%)	23 (25,8%)
GRADE 2, n (%)	44 (28,4%)	17 (25,8%)	27 (30,3%)
GRADE 3, n (%)	52 (33,6%)	30 (45,4%)	22 (24,8%) **
VEXUS, перед выпиской			
GRADE 0, n (%)	50 (32,3%)	14 (21,2%)	36 (40,4%) **
GRADE 1, n (%)	37 (23,9%)	11 (16,7%)	26 (29,2%)
GRADE 2, n (%)	35 (22,5%)	15 (22,7%)	20 (22,6%)
GRADE 3, n (%)	33 (21,3%)	26 (39,4%)	7 (7,8%) ***
Почечный венозный застой по VEXUS, День 1			
Постоянный поток, n (%)	22 (14,1)	6 (9,1%)	16 (17,9%)
Бифазный кровоток, n (%)	72 (46,5)	28 (42,4%)	44 (49,5%)
Монофазный кровоток, n (%)	61 (39,4)	32 (48,5%)	29 (32,6%) *
Почечный венозный застой по VEXUS, День 2			
Постоянный поток, n (%)	43 (27,7%)	13 (19,7%)	30 (33,7%) *
Бифазный кровоток, n (%)	65 (41,9%)	27 (40,9%)	38 (42,7%)
Монофазный кровоток, n (%)	47 (30,4%)	26 (39,4%)	21 (23,6%) *
Почечный венозный застой по VEXUS, День 3			
Постоянный поток, n (%)	66 (42,6%)	18 (27,3%)	48 (53,9%) ***
Бифазный кровоток, n (%)	56 (36,1%)	30 (45,5%)	26 (29,2%) *
Монофазный кровоток, n (%)	33 (21,3%)	18 (27,2%)	15 (16,9%)
Почечный венозный застой по VEXUS, перед выпиской			
Постоянный поток, n (%)	85 (56,3%)	24 (36,4%)	61 (68,5%) ***
Бифазный кровоток, n (%)	46 (29,7%)	23 (34,8%)	23 (25,9%)
Монофазный кровоток, n (%)	24 (14,0%)	19 (28,8%)	5 (5,6%) ***
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 сравнение групп пациентов			

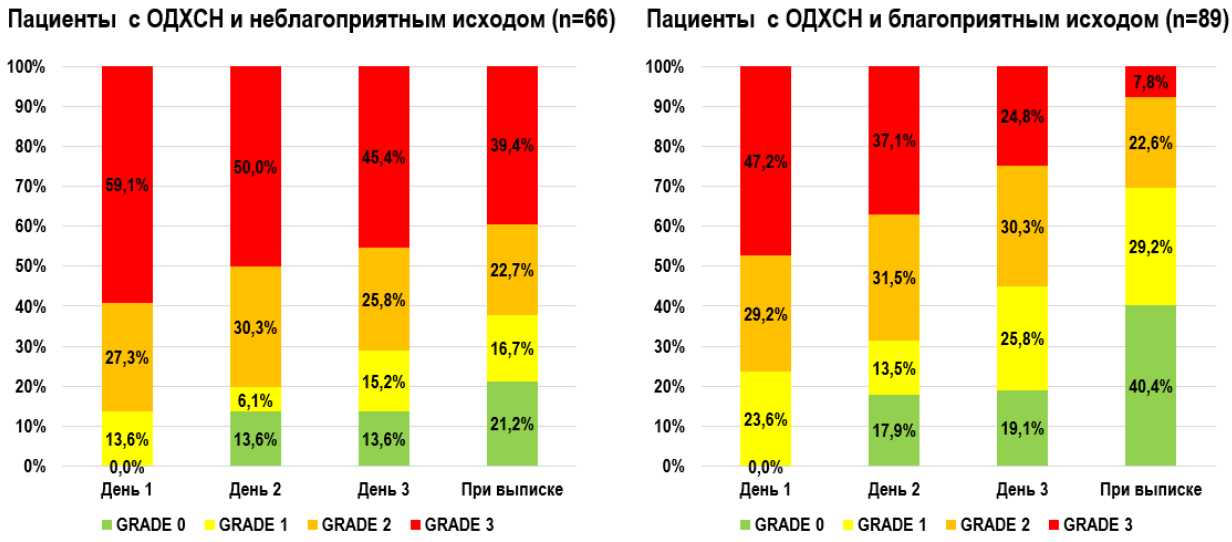


Рисунок 24 —Динамика венозного застоя по протоколу VEXUS у пациентов с ОДХСН в зависимости от неблагоприятного исхода (n = 155)

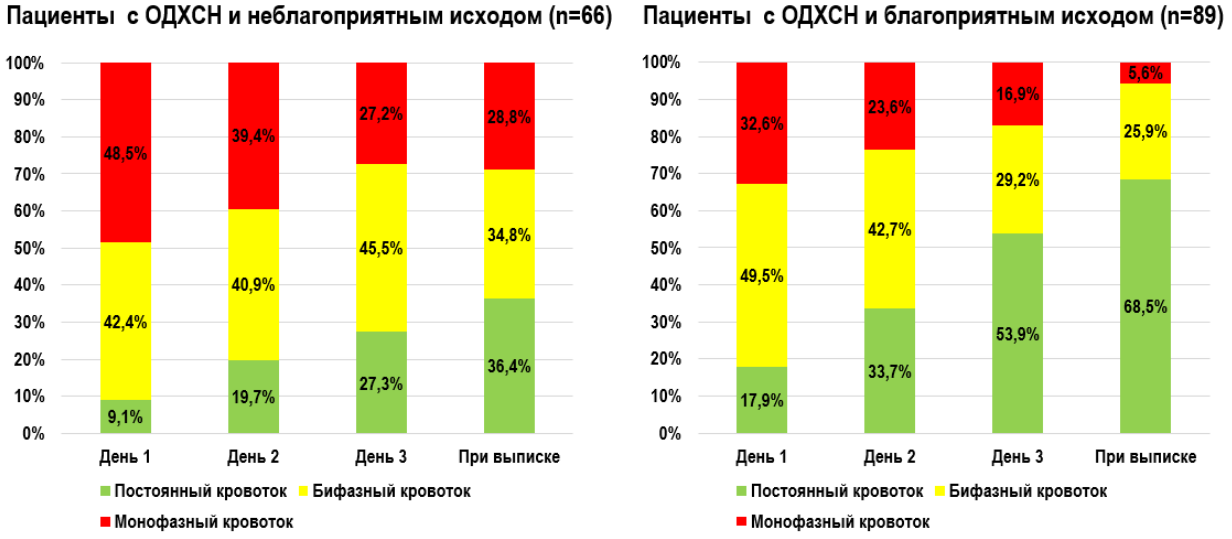


Рисунок 25 — Динамика почечного кровотока по протоколу VEXUS у пациентов с ОДХСН в зависимости от неблагоприятного исхода (n = 155)

У пациентов с ОДХСН и неблагоприятным исходом наблюдалась худшая динамика всех изучаемых параметров в сравнении с пациентами с ОДХСН и благоприятным прогнозом, а именно легочного и венозного застоя (Рисунок 24), включая показатели почечного кровотока (Рисунок 25), меньшие показатели диуреза и натрийуреза (Таблица 48), практически отсутствие снижения креатинина и худшее снижение А/Кр в моче (Таблица 49).

Таким образом, оценка функционального состояния почек (СКФ, цистатина С, А/Кр в моче) в сочетании с исследованием венозного застоя по протоколу VEXUS

и определением почечного кровотока, кардиальными биомаркерами СА-125, NT-proBNP, у пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ представляет особый интерес и позволит выделить наиболее тяжелую группу пациентов с высоким риском общей смертности в течение года наблюдения.

Таблица 48 — Динамика показателей натрийуреза и суточного диуреза у пациентов с ОДХСН в зависимости от неблагоприятного исхода (n = 155)

Показатель	*Общая группа (n = 155)*	*ОДХСН и неблагоприятный исход (n = 66)*	*ОДХСН и благоприятный исход (n = 89)*
Суточный диурез, мл, день 1	2000 (1000; 3200)	1500 (750; 2500)	2200 (1200; 3200) **
Суточный диурез, мл, день 2	3400 (2200; 4900)	3000 (1600;4500)	3700 (2500; 5000) **
Суточный диурез, мл, день 3	3200 (2000; 4300)	2650 (1400; 4300)	3300 (2400; 4200) *
Натрий мочи	85,7±39,0	78,3±39,9	99,8±39,1 ***
Калий мочи	26,0±11,5	26,6±12,7	25,5±10,7
Хлор мочи	99,7±35,5	92,9±38,0	104,8±32,8
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 сравнение групп пациентов			

Таблица 49 — Динамика креатинина и А/Кр в моче у пациентов с ОДХСН в зависимости от неблагоприятного исхода (n = 155)

Показатель	*Общая группа (n = 155)*	*ОДХСН и неблагоприятный исход (n = 66)*	*ОДХСН и благоприятный исход (n = 89)*
Креатинин, мкмоль/л, День 1	128,7 (97,2; 175,3)	148,4 (104,8; 189,1)	113,9 (92,0; 160,9) **
Креатинин, мкмоль/л, День 2	135,0 (97,4; 190,2)	155,4 (105,5; 204,5)	110,6 (93,9; 170,0) **
Креатинин, мкмоль/л, День 3	128,4 (94,5; 188,8)	158,9 (108,2; 208,7)	116,0 (90,7; 68,7) ***
Креатинин, мкмоль/л, перед выпиской	117,0 (90,0; 167,0)	142,0 (100,0; 218,1)	111,0 (88,0; 134,6) ***
А/Кр в моче, мг/г, День 1	121,0 (53; 229)	137,0 (66; 208)	105,0 (43; 282)
А/Кр в моче, мг/г, День 2	129,0 (57,0; 245,0)	179,5 (88,0; 300,0)	102,0 (50,0; 194,0) **
А/Кр в моче, мг/г, День 3	120 (57,0; 233,0)	150,0 (87,0; 289,0)	95,0 (43,0; 198,0) **
А/Кр в моче, мг/г, перед выпиской	76 (32,0; 158,0)	100,0 (45,0; 240,0)	32,0 (28,0; 100,0) ***
Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 сравнение групп пациентов			

Далее в группе пациентов ОДХСН была определена клинико-прогностическая ценность отдельных показателей, а именно венозного застоя, кардиальных и почечных биомаркеров в отношении общей смертности в течение года наблюдения. В однофакторный регрессионный анализ Кокса были включены биомаркеры (NT-proBNP, СА-125), показатели нарушения функционального состояния почек (цистатин С, отношение А\Кр в моче), а также венозный застой GRAGE 3 по протоколу VEXUS. Результаты анализа в группе пациентов с ОДХСН представлены в Таблице 50.

Таблица 50 — Однофакторный регрессионный анализ Кокса в отношение общей смертности у пациентов ОДХСН

Показатель	*Однофакторный регрессионный анализ*		
	ОР	95%-й ДИ	Р
СА-125, Ед/мл	4,11	1,88–8,95	0,0004
СКФ, мл/мин/1,73 м2	3,32	2,05–5,38	0,0001
NT-proBNP, пг/мл	3,10	1,77–5,43	0,0001
Цистатин С, мг/л	2,55	1,57–4,13	0,0002
А/Кр в моче, мг/г	2,38	1,34–4,22	0,0030
Степень застоя VeXUS 3	1,57	0,97–2,55	0,0660

Пороговые значения венозного застоя, кардиальных и почечных биомаркеров, для прогнозирования общей летальности при построении ROC кривых у пациентов с ОДХСН и ОПП представлены в Таблице 51 и Рисунках 26–28.

Таблица 51 — Пороговые значения различных методов для прогнозирования исходов у пациентов с ОДХСН при поступлении

	Пороговые значения	*Чувствитель-ность*	*Специфич-ность*	*AUC*	*p*
СА-125, Ед/мл	> 57,24	89,7	37,9	0,622	0,006
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	≤ 31,17	60,3	79,3	0,680	< 0,001
NT-proBNP, пг/мл	> 1650	77,9	57,5	0,675	< 0,001
Цистатин С, мг/л	> 1,59	58,8	72,4	0,680	< 0,001
А/Кр в моче, мг/г	> 84	77,9	47,1	0,640	0,002
Степень застоя VeXUS	>2	39,7	93,1	0,696	< 0,001

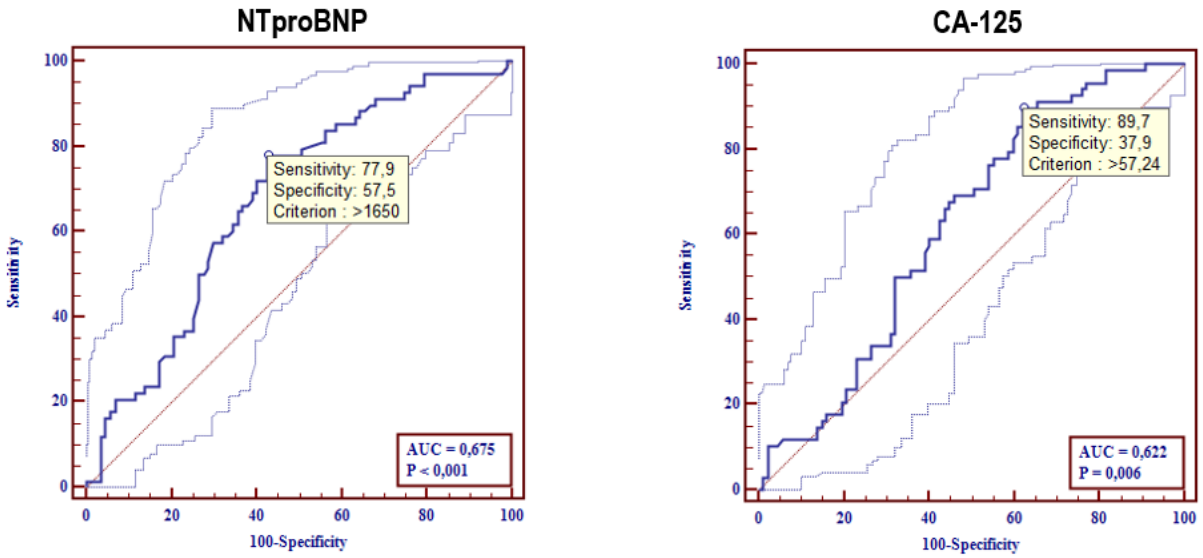


Рисунок 26 — ROC-кривые для оценки диагностической ценности биомаркеров NTproBNP и CA-125 в отношении риска неблагоприятного исхода у пациентов с ОДХСН

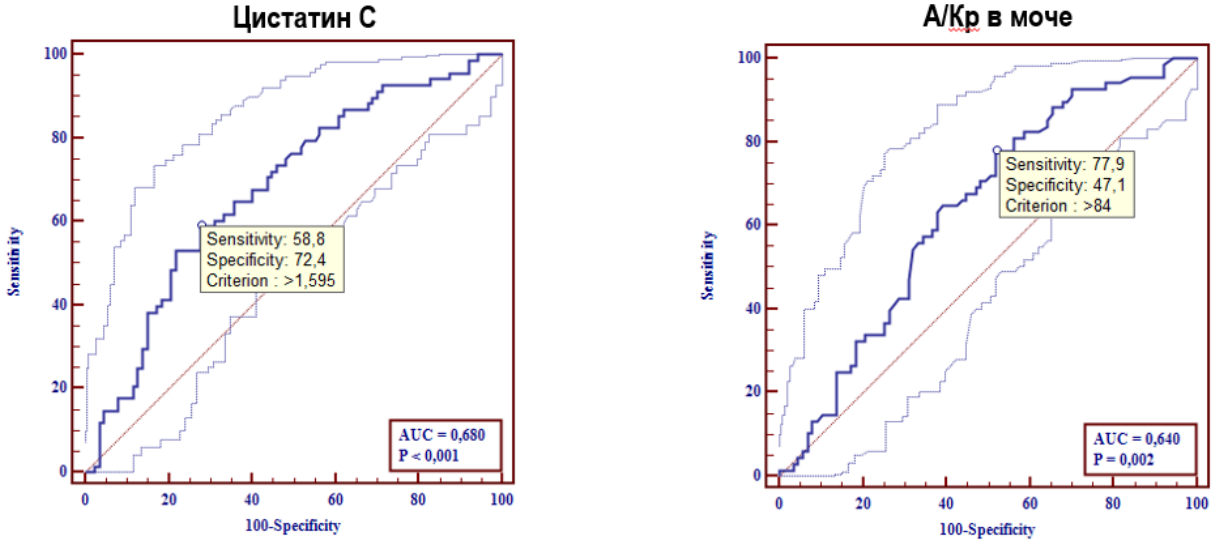


Рисунок 27 — ROC-кривые для оценки диагностической ценности цистатина С и А/Кр в моче в отношении риска неблагоприятного исхода у пациентов с ОДХСН

В многофакторный регрессионный анализ Кокса были включены биомаркеры (NT-proBNP, CA-125), показатели нарушения функционального состояния почек (СКФ, цистатин С, отношение А/Кр в моче), а также венозный застой GRAGE 3 по протоколу VEXUS. Результаты анализа в группе пациентов с ОДХСН представлены в Таблице 52.

У пациентов с ОДХСН значения CA-125 >57,24 Ед/мл, скорость клубочковой фильтрации ≤31,17 мл/мин/1,73 м2, и А/Кр в моче>84 мг/г обладают клинико-

прогностической значимости в отношении риска общей смертности в течение одного года наблюдения.

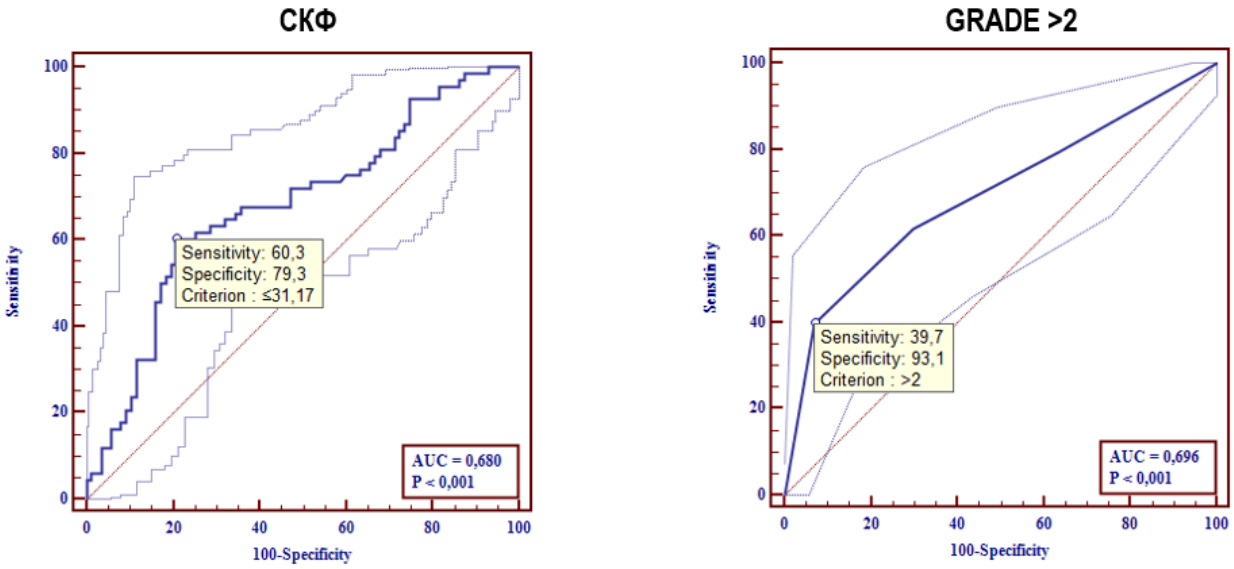


Рисунок 28 — ROC-кривые для оценки диагностической ценности СКФ и венозного застоя GRADE > 2 по протоколу VEXUS в отношении риска неблагоприятного исхода у пациентов с ОДХСН

Таблица 52 — Многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношение общей смертности у пациентов ОДХСН

Показатель	*Многофакторный регрессионный анализ*		
	ОР	95%-й ДИ	P
СА-125, Ед/мл	3,12	1,42–6,86	0,0001
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	2,73	1,67–4,46	0,0001
А/Кр в моче, мг/г	1,85	1,04–3,31	0,0362

Анализ кривых Каплана – Мейера кумулятивной выживаемости (общая смертность) по количеству применяемых методов оценки (Рисунок 29), продемонстрировал преимущество использования 3 методов (СА-125, СКФ и отношение А/Кр в моче) (ОР 2,86 [95%-й ДИ 1,69–4,81], p = 0,0001) перед 2 методами (СА-125, СКФ) (ОР 2,31 [95%-й ДИ 1,39–3,83], p = 0,0012) и одним методом (СА-125) (ОР 2,31 [95%-й ДИ 1,18–3,90], p = 0,0012). Многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношение общей смертности у пациентов ОДХСН представлен в Таблице 53. Выявлено значимое преимущество были выявлены преимущества 3 методов (СА-125, СКФ и отношение А/Кр в моче) (ОР 2,86 [95%-й ДИ 1,69–4,81], p = 0,0001) перед 2 методами (СА-125, СКФ) (ОР 2,31 [95%-й ДИ

1,39–3,83], p = 0,0012) и одним методом (СА-125) (ОР 2,31 [95%-й ДИ 1,18–3,90], p = 0,0012) в отношении риска общей смертности у пациентов с ОДХСН в течение года наблюдения.

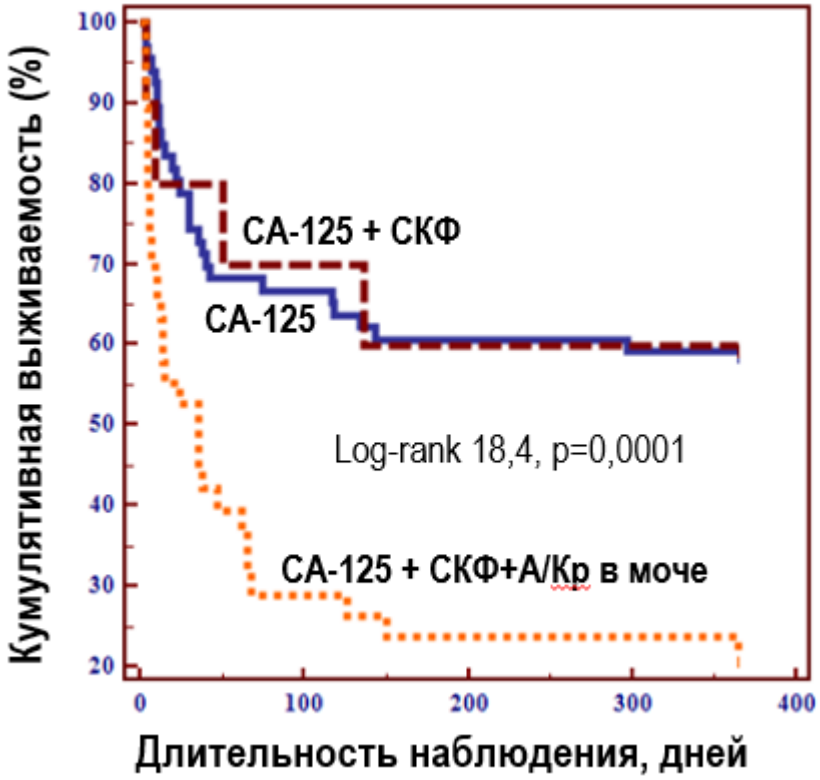


Рисунок 29 — Кумулятивная выживаемость (общая смертность) по Каплану – Мейеру в зависимости от количества методов, примененных для оценки

Таблица 53 — Многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношение общей смертности у пациентов ОДХСН с ОПП

Показатель	*Многофакторный регрессионный анализ*		
	ОР	95%-й ДИ	Р
СА-125 + СКФ +А/Кр в моче	2,86	1,69–4,81	0,0001
СА-125 + СКФ	2,31	1,39–3,83	0,0012
СА-125	2,31	1,18–3,90	0,0012

Таким образом, сочетание показателей функции почек (СКФ, цистатина С, А\Кр), венозного застоя (VEXUS), биомаркеров (СА-125 и NT-proBNP) позволяет прогнозировать риск неблагоприятных исходов у пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ и может быть использовано для стратификации риска общей смерти.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Острое почечное повреждение (ОПП) встречается у 10–15% поступающих в стационар и у 50% больных, находящихся в критическом состоянии в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [180]. По данным литературы частота встречаемости ОПП при ОДХСН колеблется от 20% до 60% [8, 12, 16, 29, 33, 55, 190, 193, 207, 210, 236]. В некоторых исследованиях сообщалось, что частота ОПП достигает 70% у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии [109]. У больных с кардиогенным шоком частота ОПП увеличивают до 80% [33, 206]. У 40% пациентов функция почек не восстанавливается к моменту выписки из стационара и переходит в хроническую болезнь почек, что также является фактором риска повторного развития ОПП [121, 165, 193, 207].

В Национальном реестре острой декомпенсированной сердечной недостаточности ADHERE, который включал более 105 000 пациентов, поступивших с ОДХСН, 91% пациентов имели определенную степень почечной дисфункции, при этом 64% имели ХБП 3-й стадии или выше. Пациенты с более тяжелой почечной дисфункцией имели худшие клинические результаты в больнице (необходимость к механической вентиляции легких, поступление в отделение интенсивной терапии, сердечно-легочная реанимация, новый диализ), увеличение продолжительности пребывания в больнице и больничная смертность [19, 22, 45, 73]. Смертность у пациентов с ОДХСН, имеющих ухудшение почечной функции, составляет 28–82%, что в 2-3 раза выше в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек во время лечения [4].

«По данным российских исследователей частота ОПП при ОДХСН колеблется в пределах 41%–71% что возможно объясняется небольшой численностью исследованных групп и несопоставимость пациентов по возрасту, отмечаются также корреляционные связи между уровнями СКФ и госпитальной летальности» [3, 9, 10, 11, 13, 72],. В исследование Насонова и соавтор. ОПП у пациентов, госпитализированных с ОДХСН, было определено в 48,33% случаев, кроме того, по данным международный исследования показали, что, частота развития ОПП составила 44–48% [9, 13, 99]. В исследование Мареева с соавтор. частота ОПП у

пациентов, госпитализированных с ОДХСН, составила 48,33% случаев [11]. По данным международных исследований продемонстрирована сопоставимая частота встречаемости ОПП – 44–48% [47, 131]. В недавно проведенном метаанализе, в который было включено 24 исследования, 77966 пациентов из США, Канады, Европы и Израиля, показал, что распространенность ОПП у госпитализированных пациентов с ОДХСН составляет 47,4% [109, 223]. В нашем исследовании частота ОПП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ с ОДХСН, составила 52,3%, что подтверждается вышеуказанными данными литературы – ОПП развивается у каждого второго пациента с ОДХСН. Несмотря на достижения современной медицины, частота ОПП среди госпитализированных пациентов, в частности в отделениях реанимации и интенсивной терапии, остается высокой и продолжает увеличиваться [102, 201]. Сводные данные показывают, что ежегодная заболеваемость ОПП колеблется от 140 до 2880 случаев на 1 миллион населения [38, 110].

В последнее время наблюдаемое увеличение частоты ОПП привлекает все больше внимание, что связано с ростом распространенности сердечно-сосудистой и почечной патологии, сахарного диабета (СД), ожирения, увеличением продолжительности жизни пациентов, также частым использованием интервенционных методов диагностики и терапии [176]. В настоящее время не существует конкретных рекомендаций по лечению ОПП связанного с СН. Следовательно, крайне важно выявлять пациентов с риском развития ОПП и оперативно вмешиваться, чтобы улучшить тактику введения и прогноза у пациентов с ОДХСН. Среди клинических предикторов развития ОПП важно отметить наличие сопутствующих заболевание таких как, СД, АГ, хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе. В нашем исследовании показал, что у пациентов с ОПП достоверно чаще отмечались в анамнезе ИБС и ПИКС по сравнению с пациентами без ОПП. В исследованиях Hata N. (2010) [83] и Yang X. (2015) [233], также у большинства обследованных пациентов причиной ХСН была ишемическая болезнь сердца.

По данным нашего исследования больные с ОДХСН с ОПП были достоверно старшего возраста, в отличие от пациентов ОДХСН без ОПП (74,4±11,2 против 69,2±12,1 лет), что соответствует литературным данным. Takaya Y. (2015) показал, что средний возраст обследованных пациентов с ОДХСН, ассоциированной с ОПП, составил 74+12 лет [204], схожие возрастные особенности у больных с ОДХСН продемонстрировал Dupont M. (2012) [66].

В нашем исследовании не выявлено достоверных различий в группах по эхокардиографическим параметрам у пациентов с ОДХСН с ОПП и без ОПП, что подтверждается данными других исследований [12, 171]. В исследовании Takaya Y. (2015) также не было выявлено зависимости величины фракции выброса ЛЖ от наличия острой почечной дисфункции [204].

ОПП у пациентов с ОДХСН рассматривается в рамках острого кардиоренального синдрома 1 типа. Патогенез данного синдрома обусловлен комплексом факторов, включающий как гемодинамические нарушения (уменьшение почечного кровотока, нарушение интраренальной ауторегуляции гломерулярного кровотока, вазоконстрикцию внутрипочечных артерий, повышение почечного венозного давления) [84, 179], так и негемодинамические (активация РААС и симпатической нервной системы, воспалительные реакции, оксидативный стресс, уменьшение продукции оксида азота) [98, 226].

В нашем исследовании пациенты ОДХСН с ОПП выявлены достоверно более выраженные проявления застоя (клинические и лабораторно-инструментальные), включая повышение NT-proBNP, СА-125, мочевой кислоты, маркеры воспаления (лейкоциты и СРБ), а также гиперкалиемию и гипонатриемию. Обращало внимание более высокая частота пациентов с тяжелым венозным застоем GRADE 3 (66,8% против 36,5%, $p < 0,001$), и нарушением почечного кровотока в виде монофазного (63% против 13,5%, $p < 0,001$) в отличие от пациентов ОДХСН без ОПП. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы, в которых описано, что ОПП при ОДХСН последовательно связано с более выраженным застоем (более высокий уровень NT-proBNP, СА-125, степень венозного застоя ≥ 3), большей активацией воспаления и электролитными нарушениями (гипонатриемия,

гиперкалиемия) [123]. По данным Mentz R. J. (2015) степень застойных явлений, NT-proBNP и уровень мочевой кислоты были значительно выше у пациентов с ОПП, также как более частая встречаемость монофазных кривых почечного кровотока [129]. В работе Testani J. M. (2015) показано, что у пациентов, у которых при поступлении развилось ОПП, был более высокий исходный уровень NT-proBNP, более выраженное расширение яремных вен и более низкий уровень натрия в сыворотке крови; у них также были более высокие показатели лейкоцитарной формулы и СРБ во время пребывания в стационаре [210].

В ряде исследований и мета-анализов подтверждено, что хроническая болезнь почек (ХБП), снижение СКФ < 60 мл/мин, СД, ГБ, ИБС, ФВ < 40%, креатинин, высокий NT-proBNP, инотропная терапия – значимые независимые факторы риска ОПП у пациентов с ОДХСН [46, 210, 212]. Полученные результаты согласуются с данным крупного исследования, включавшего более 1700 пациентов с ОДХСН, в котором ГБ, ИБС, pH < 7.35, альбумин < 35 г/л, креатинин >115 мкмоль/л, NT-proBNP >5000 пг/мл, и инотропная терапия с ОР от 1.9 до 4.3 ($p < 0.001$) являлись предикторами развития ОПП [118], а также данными из российских источников [2]. По данным ретроспективного многоцентрового наблюдательного исследования, с участием 1743 пациентов, которые были госпитализированы по поводу ОДХСН в период с августа 2017 года по январь 2018 года продемонстрировано что, сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания (ГБ, ИБС), pH, альбумин, креатинин, NT-proBNP и использование инотропных агентов, являются самыми сильными независимыми предикторами развития ОПП у пациентов с ОДХСН [77]. Так же по данным метаанализа были получены схожие результаты [183].

Необходимо отметить также влияние венозного застоя на вероятность развития ОПП во время госпитализации с ОДХСН. В исследовании с участием 145 пациентов с тяжёлой ОДХСН (NYHA IV), госпитализированных в кардиологический стационар с гемодинамическим мониторингом (включая ЦВД и давление заклинивания лёгочной артерии) показано, что при ЦВД ≥ 14 мм рт. ст. риск ОПП возрастал в 4 раза. Пациенты с ЦВД ≥ 8 мм рт. ст. имели значительно более высокую частоту ОПП (44 % vs 14 % при ЦВД < 8; $p < 0.001$). В

многофакторном анализе ЦВД оставался единственным независимым гемодинамическим предиктором ОПП (OR = 1.27 на 1 мм рт. ст.; p < 0.001) [136, 139]. В другом исследовании у пациентов с ОДХСН, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), проводился непрерывный мониторинг ЦВД (через центральный венозный катетер), было показано, что каждое увеличение ЦВД на 5 мм рт. ст. повышало риск ОПП на 68 % (HR = 1.68; p = 0.003). В случае, когда центральное венозное давление превышало 24 мм рт.ст., у 75% пациентов во время пребывания в отделении интенсивной терапии развивалось ОПП (ОШ 9,3, 95%-й ДИ 3,6–24,2; p < 0,001). В многофакторной модели ЦВД >20 мм рт. ст. оставалось независимым предиктором после коррекции на ФВ, СКФ, терапию диуретиками и инотропами [48]. В метаанализе с включением 7 исследований (n = 2 814 пациентов), также была подтверждена роль ЦВД как наиболее сильного гемодинамического предиктора ОПП (объединённый OR = 2.31 на 5 мм рт. ст.; p < 0.001). Подтверждён пороговый эффект: ЦВД ≥ 12–15 мм рт. ст. – начало резкого роста риска ОПП; >20 мм рт. ст. – высокий риск ОПП [113]. В настоящее время венозный застой признан основной гемодинамической причиной нарушения функции почек при острой СН, превосходящей влияние низкого сердечного выброса или недостаточного наполнения артерий. Повышенное центральное венозное давление непосредственно снижает почечное перфузионное давление и повышает интерстициальное давление в почках, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации [137].

Проблема ОПП у пациентов с ОДХСН является актуальной ввиду влияния данного состояния на прогноз. В частности, в ряде когортных исследований было показано, что наличие ОПП у пациентов госпитализированные с ОДХСН ассоциируется с более высоким риском сердечно-сосудистой и общей смертности [51, 88, 105, 113, 183]. Высокий риск развития неблагоприятных исходов у больных ОПП был доказан в многочисленных исследованиях и не вызывает сомнений. По данным метаанализа, в который было включено 36 исследований (3 533 583 пациентов с СН), частота ОПП всего при острой СН и хронической СН составило 36% (95%-й ДИ: 31–40%) и 30% (95%-й ДИ: 24–35%), соответственно. Согласно

данным Одиннадцати исследований показали, что больничная смертность у пациентов с ОПП была выше, чем у пациентов без ОПП [коэффициент риска (RR): 3,65; 95%-й ДИ: 3,04–4,39, P < 0,001]. В пяти исследованиях оценивалась смертность на протяжении одного года после начала ОПП, при этом риск оставался высоким (RR: 1,85, 95% CI: 1,54–2,22, P < 0,001) [113, 183]. Кроме того, в наблюдательном исследовании показано, что через 12 месяцев после выписки комбинированный исход, включающий смертность или повторной госпитализацию и прогрессирование ХБП были значительно выше в группе с ОПП, чем в группах со стабильной функции почек. Так, частота смерти и повторной госпитализации по поводу СН у пациентов с ОДХСН с ОПП составила 68%, без ОПП 38% (ОР = 1.94; 95%-й ДИ 1.52–2.48; p < 0.001) [49, 58, 88, 217]. В другом исследовании частота смерти и повторной госпитализации по поводу СН у пациентов с ОДХСН с ОПП составила 71% в группе ОПП против 32% в группе без ОПП (ОР = 2.51; 95%-й ДИ 1.78–3.55) [214]. В исследовании Zhou Q (2020) было показано, что частота случаев смерти от всех причин, а также сердечной смерти во время госпитализации была значительно выше у пациентов с ОПП, чем у пациентов без ОПП [240, 241]. В исследовании с участием 249 пациентов, поступивших с ОДХСН, наличие ОПП, особенно при возникновении в течение 48 часов после начала диуретической терапии (RR: 2,34, 95% CI: 1,37–4,00, P < 0,002), было связано с более высоким риском смерти от любой причины или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий [146, 169]. В нашем исследовании в группе пациентов ОДХСН с ОПП в течение года наблюдения было выявлено 47 случаев смерти (58%), в группе пациентов ОДХСН без ОПП – 19 случаев (25,6%), p < 0,001, что соответствует данным литературы.

Увеличение уровень креатинин и снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м2 является независимым предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с ОПП [15, 40, 90, 183, 195, 203]. В исследование Smith и соавт. показали, что повышение сывороточного креатинина на 0,2 мг/дл и более в ходе госпитализации ассоциируется с повышением риска летального исхода в течение 6 месяцев на 67% и частоты повторных госпитализаций на 33%, при этом рост концентрации

креатинина в сыворотки крови за время пребывания в больнице было более сильным предиктором смертности, чем исходный уровень [194]. При остром КРС (тип 1) исходная рСКФ и ее изменение во время госпитализации являются более сильными предикторами смертности в стационаре и в течение 1 года, чем ФВЛЖ или класс по NYHA [1, 8, 14, 15, 176, 177]. В ряде других исследований показано, что функция почек является доминирующим гемодинамическим и прогностическим фактором при остром КРС, а фракция выброса ЛЖ и функциональный класс теряют значимость при проведении многофакторного анализа [50, 136]. Также показано, что динамика СКФ (а не только исходный уровень) у пациентов с ОПП предсказывает госпитальные исходы [230]. По данным исследования Wang и соавт. снижение уровеня СКФ у пациентов с ОПП коррелирует с ухудшением исхода в больнице и повышением смертности [228]. Отмечено, что пациенты с ОПП и отсутствием восстановления СКФ к выписке имели госпитальную смертность 28,4% против 3,1% при полном восстановлении функции почек ($p < 0.001$) [229]. В другой работе отмечено увеличение смертности у пациентов с КРС на 39.1 % ($p < 0.001$) при прогрессивном снижении СКФ, при медленном восстановлении на 18.7 %, и при быстром восстановлении на смертность 5.2 % [231]. Это же было подтверждено в одноцентровом проспективном исследовании в Индии [174].

Большой интерес представляет возможность оценки и мониторирования венозного застоя с использованием ультразвукового протокола VExUS, включающего допплерографическую оценку печеночных, портального и внутрипочечных вен с полуколичественной балльной шкалой. Ряд исследований показал, что VExUS превосходит традиционные методы в прогнозировании развития ОПП у различных категорий пациентов, включая больных с ХСН и кардиоренальными синдромами [7, 30]. В нашем исследовании продемонстрирована высокая распространенность венозного застоя у пациентов с ОДХСН, госпитализированных в отделение интенсивной терапии: по данным протокола VExUS признаки застоя выявлены у всех пациентов, причем более чем у половины в тяжелой степени (степень 3). Так 1 степень была у 19,3%, 2 степень у

28,4%, 3 степень у 52,3%. Это согласуется с результатами предыдущих работ, указывающих на ключевую роль венозного застоя в патогенезе ОКРС и ухудшении прогноза у данной категории больных [7, 26, 30, 59].

Одним из наиболее значимых выводов является выявленная ассоциация между тяжелым венозным застоем, особенно при монофазном почечном кровотоке, и повышенным риском развития ОПП. Полученные данные перекликаются с результатами исследования W. Beaubien-Souligny и соавт, показавших, что VExUS является более чувствительным инструментом для прогнозирования почечной дисфункции, чем оценка изолированных гемодинамических параметров [25]. В нашем исследовании монофазный внутрипочечный кровоток увеличивал риск развития ОПП более чем в 3,61 раза, что подтверждает патофизиологическую связь между выраженным венозным застоем, повышением внутрипочечного давления и снижением почечной перфузии. Наши результаты сопоставимы с данными литературы. Senay F et al отметил, что в регрессионной модели, было обнаружено, что смертность была выше в группе VExUS-2 (OR = 8,28, p = 0,055) по сравнению с группой VExUS-1, но это различие было не достоверным, тогда как смертность была значительно выше в группе VExUS-3 (OR = 15,92, p = 0,037) по сравнению с группой VExUS-1. В исследовании, проведенном Anastasiou V. и соавт. в 2024 году на 290 пациентах с ХСН пациенты с показателем VExUS, равным 3, имели более высокую госпитальную смертность (отношение шансов 8,03; P = 0,001) [21].

По данным нашего исследования частота ОПП при 1-й степени венозного застоя составляла 33,3%, при 2-й – 36,4%, при 3-й – 77,8%, что соответствует данным литературы. Так, в одноцентровом проспективном исследовании, где VExUS применялся для прогнозирования ОПП в ОРИТ, авторы сообщили о связи VExUS Grade 3 с 5-кратным риском ОПП (p < 0.001). Отмечено, что частота ОПП у пациентоа с VExUS Grade 3 составлял 65%, против 13% VExUS 0–2 (p < 0,001) [167]. В исследовании Zhang L показана значимая ассоциация VExUS ≥2 с ОПП (OR = 4.2, p = 0.003) [237].

Кроме того, необходимо отметить наличие связи между концентрации натрия в моче и степени венозного застоя по VExUS. Современные рекомендации по

ведению пациентов с сердечной недостаточности предусматривают «регулярное определение натрийуреза для контроля эффективности диуретической терапии» [123]. «Петлевые диуретики создают предпосылки для использования натрийуреза в качестве объективного маркера терапевтического ответа. Ряд исследований показал, что недостаточный натрийуретический ответ у пациентов с ОДХСН ассоциирован с увеличением риском неблагоприятных исходов» [31, 56, 86]. «Проведение ранней оценки натрийуреза в первые часы после начала терапии позволяет своевременно выявить недостаточный ответ на диуретики в период госпитализации» [215]. «В одном из крупных исследований, направленных на сравнение стандартной и усиленной терапии с мониторингом натрийуреза, было показано, что такой подход способствует увеличению диуреза и натрийуреза в течение первых 48 часов, без значимого влияния на долгосрочную смертность и частоту повторных госпитализаций» [208]. Другие работы подтвердили, что концентрация натрия в порции мочи служит как раннего маркеров эффективности диуретической терапии [17, 140]. По нашим данным медиана концентрации натрия в моче через два часа после начала диуретической терапии у пациентов с венозным застоем 3 степени (VEXUS) была достоверно ниже, чем при 1–2 степени застоя ($p < 0,001$). В проспективном одноцентровом исследовании, с участием 100 пациентов с ОДХСН, было показано, что концентрация натрия в моче была обратно пропорциональна степени выраженности VExUS ($r = -0,68$, $p < 0,001$) [197].

«В одном из последних исследований с применением модифицированного протокола оценки венозного застоя показано, что динамика венозной системы являются эффективным предиктором ухудшения почечной функции у пациентов с кардиоренальным синдромом. У пациентов с острой почечной недостаточностью улучшение клинического состояния сопровождалось нормализацией показателей венозного застоя, что подчеркивает ценность мониторинга по данному протоколу» [30]. VExUS позволяет отслеживать динамику венозного застоя с помощью ультразвука, что может помочь клиницистам в корректировке терапии диуретиками, направленной на улучшение степени венозного застоя, и как следствие, с разрешением ОПП. В проспективном когортном исследовании

пациентов с острым кардиоренальным синдромом и ОДХСН (57% участников исследования), была показана значимая корреляция между разрешением ОПП и улучшением VExUS. Так, разрешение ОПП к 5-му дню было тесно связано с улучшением состояния VExUS: у 82% пациентов с улудшением состояния VExUS (степень 3→1/2 или 2→1) ОПП разрешилось, по сравнению с 18% пациентов с высокой степенью венозного застоя ($p < 0,001$) [42]. В обзоре Beaubien-Souligny W (2022) подчеркивается потенциал VExUS для динамического мониторинга [27]. Pivetta E. (2023) подтверждает прогностическую ценность динамической оценки VExUS для восстановления функции почек [167].

Венозный застой оцененные с помощью VExUS не только имеет диагностическое, но и прогностическое значение у пациентов с ОДХСН. Было показано, что наличие тяжелого венозного застоя (VExUS 3) и монофазный почечный кроваток определяли по протоколу VExUS связан с более высоким риском больничной смертности и повторной госпитализации у пациентов с ОДХСН [42, 167, 197]. В исследовании Marta Torres-Arrese и соавт. с участием 74 пациентов с ОДХСН отмечено, что тяжёлый венозный застой по VExUS – независимый предиктор госпитальной смерти и повторной госпитализации по поводу СН. Показано, что сочетание VExUS ≥2 и монофазного внутрипочечного венозного кровотока выявляет пациентов с высоким риском внутрибольничной смертности. Авторы впервые показали добавленную прогностическую ценность внутрипочечного допплеровского исследования *поверх* традиционных шкал и NT-proBNP [219].

Биомаркеры в контексте КРС можно разделить на три группы: биомаркеры повреждения почечных канальцев, маркеры клубочковой фильтрации и целостности и, наконец, сердечные биомаркеры. Биомаркеры могут быть важны для раннего выявления почечного или сердечного повреждения и прогностической оценки КРС. Альбуминурия и цистатин С являются биомаркерами клубочковой фильтрации и целостности при КРС. Альбуминурия также имеет неблагоприятное прогностическое значение для сердечно-сосудистой смертности, смерти от всех причин и повторной госпитализации с сердечной недостаточностью. Наличие

эндотелиальной дисфункции, повышенного клубочкового давления и воспаления приводит к увеличению экскреции альбумина, вызывая повреждение клубочковой мембраны. Альбуминурия связана с повышенным риском смертности, госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью, а также с клиническими, эхокардиографическими и циркулирующими биомаркерами застойных явлений [134]. Среди маркеров функции почек, применимых к исследованиям КРС, цистатин С является одним из наиболее широко используемых в качестве диагностического инструмента для замены или дополнения креатинина. С другой стороны, уровень цистатина С в сыворотке крови отражает клубочковую фильтрацию. Для точного выявления ОПП и/или прогнозирования прогрессирования ХБП были оценены многочисленные другие биомаркеры. Хотя эти новые биомаркеры могут способствовать нашему патофизиологическому пониманию ОПП и кардиоренальных заболеваний, их применение в повседневной клинической практике еще предстоит определить, отчасти из-за более высоких затрат, связанных с их измерением, и отсутствия диагностической или прогностической значимости или превосходства по сравнению с установленными биомаркерами [134]. Наконец, сердечные биомаркеры также важны при КРС. NT-proBNP – это широко используемый сердечный биомаркер для диагностики и прогностической стратификации сердечной недостаточности.

В нашем исследовании в группе пациентов ОДХСН с ОПП основными предикторами смерти были цистатин С >1,59 мг/л (ОШ 4,57 [95%-й ДИ 1,99–10,47], p < 0,001) , А/Кр в моче>119,5 мг/г (ОШ 3,55 [95%-й ДИ 1,52–8,31], p = 0,003), NT-proBNP >1650 пг/мл (ОШ 3,49 [95%-й ДИ 1,40–8,70], p = 0,007). Предиктором смерти у пациентов ОДХСН без ОПП был показатель СА-125>57,24 Ед/мл (ОШ 8,36 [95%-й ДИ 1,05–66,19], p = 0,04). Это сопоставимо с данными литературы. Так, в исследовании с участием 184 пациентов с ОДХСН, авторы подчёркивают, что у больных ОДХСН с ОПП доминируют ренальные и кардиоренальные биомаркеры (цистатин С, А/Кр), тогда как у пациентов без почечного повреждения ведущим прогностическим фактором становится СА-125 – маркер системного застоя и воспаления. Показано, что определение уровня цистатина С у пациентов с ОДХСН

при поступлении в стационар может обеспечить надежный прогноз смертности в стационаре по сравнению с уровнями СКФ или NT-proBNP [187]. Как при острой, так и хронической стадиях СН уровень цистатина С является лучшим предиктором смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с показателями креатинина в сыворотке крови [65, 76, 145]. Показано, что комбинация цистатина С и уровня NT-proBNP может быть использована в качестве предиктора неблагоприятных событий у пациентов с ОДХСН. Авторы сообщили, что комбинация этих двух параметров была полезна для прогнозирования пациентов с наибольшим риском ухудшения исходов [71]. Inazumi и соавт. обнаружили, что уровни цистатина С были более точными для прогнозирования смертности, чем рСКФ у пациентов с ОДХСН [95]. Было показано, что даже без снижения рСКФ повышение уровня цистатина С было связано с более низкой долгосрочной выживаемостью без осложнений (180 дней). Также, Rafouli-Stergiou и соавт. сообщалось, что повышение уровня цистатина С и NT-proBNP в стационаре было эффективно для прогнозирования 60-дневной сердечной смерти и повторной госпитализации [172]. По данным метаанализа, в который были включены данные 30 когортных исследований из 15 стран с участием 4247 взрослых, из которых 982 имели ОПП, цистатин С обладал высокой чувствительностью и специфичностью в качестве диагностического биомаркера ОПП по всем причинами. Более того, повышение цистатина С по сравнением с исходными значениями у пациентов с СН связаны с неблагоприятными исходом. Как при острой, так и при хронической СН увеличение цистатина С была связано с 2–3-кратным повышенным риском смерти от всех причины, независимо от сывороточного креатинина или рСКФ. Разные факторы, включая мышечную атрофию, гипергидратацию, нутритивный статус у пациентов с прогрессирующей СН искажают уровень креатинина, тогда как цистатин С (не зависящий от мышечной массы) даёт более точную оценку функции почек [163]. В когорте 4663 пациентов пожилого возраста отмечено, что увеличение цистатина С было ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смерти независимо от креатинина, даже в пределах «нормальной» рСКФ [191]. В китайской популяции с участием 3195 пациентов продемонстрировано, что

динамический мониторинг изменений уровня цистатина С может улучшить прогнозирование риска смертности среди лиц среднего и пожилого возраста [238]. В нашем исследовании выявлено значимое преимущество использования 3 методов (оценка венозного застоя GRADE 3 по протоколу VEXUS, NT-proBNP, цистатин С) (ОР 2,28 [95%-й ДИ 1,26–4,10], p = 0,006) перед 2 методами (оценка венозного застоя GRADE 3 по протоколу VEXUS, NT-proBNP) (ОР 2,14 [95%-й ДИ 1,18–3,89], p = 0,012) и одним методом (оценка венозного застоя GRADE 3 по протоколу VEXUS) (ОР 1,57 [95%-й ДИ 0,97–2,55], p = 0,066) в отношении риска общей смертности у пациентов с ОДХСН и ОПП в течение года наблюдения.

Результаты лечения в стационаре были значительно хуже у пациентов с ОПП при длительном пребывании в стационаре (12,02 ± 10,9 дня против 8,6 ± 12,3 дня, p = 0,004) и более высокие показатели смертности (4,1% против 1,5% у пациентов без ОПП, 2,73, 95%-й ДИ 0,82–9,10; p = 0,10) [221]. Наши результаты согласуются с информацией о том, что ОПП во время госпитализации по поводу СН предвещает более высокую смертность и заболеваемость [183]. Например, See и соавт. [186] и Shirakabe и соавт. [190] также отмечают увеличение смертности и осложнений у пациентов с СН, у которых развивается ОПП. Недавний мета-анализ также показал, что ОПП при СН связано с увеличением риска смерти в стационаре примерно в 3,6 раза [183]. Таким образом, наши результаты, согласуются с более широкими тенденциями в литературе, касающимися частоты ОПП, предикторов и исходов при ОДХСН.

СКФ остается золотым стандартом для оценки функции почек. Однако измерение истинной СКФ в режиме реального времени остается сложной задачей при ОДХСН или ХСН, поскольку формулы для оценки СКФ были валидированы, когда уровень креатинина находится в стабильном состоянии. [134]. «Кроме снижения скорости клубочковой фильтрации, у пациентов с СН часто выявляется альбуминурия, являющаяся хорошо изученным маркером повреждения почек» [199]. «Недавно было показано, что уровень альбуминурии как у стабильных пациентов, так и у пациентов с декомпенсацией СН является предиктором неблагоприятного прогноза» [100]. В метаанализе продемонстрировано, что

наличие микро альбуминурии у пациентов с СН увеличивает риск смертности от всех причин на 54%, в то время как макро альбуминурия увеличивает риск летального исхода от всех причин на 76%, выявление макроальбуминурии связано со значительным повышением риска комбинированного неблагоприятного исхода, включающего общую смертность и госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (на 82%), тогда микроальбуминурия ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности на 52% и совокупного сердечно-сосудистого исхода на 149% [112]. Альбуминурия или протеинурия является признанным биомаркером нарушения клубочковой фильтрации и заболеваний почек. В литературных исследованиях сообщалось о значительной распространенности альбуминурии у пациентов с сердечной недостаточностью – от 41% до 54% [97, 192]. Высокая распространенность альбуминурии при сердечной недостаточности может быть объяснена сопутствующим наличием других заболеваний, таких как сахарный диабет, гипертония, дислипидемия и хронические заболевания почек [200]. Однако исследования показали, что наличие альбуминурии характерно не только для подгруппы пациентов с сопутствующими заболеваниями, но и для пациентов без них. По данным Shuvy и соавт. [192], у 22% пациентов без сопутствующих заболеваний наблюдалась альбуминурия. В таких случаях была выявлена патологическая роль самой сердечной недостаточности. То состояние гемодинамики и повышенное центральное венозное давление у пациентов с сердечной недостаточностью могут вызвать застой сосудов в почках и снижение почечного кровотока. Клубочковая гипертензия наряду с тубулоинтерстициальной гипоксией может уменьшать количество нефронов, что приводит к гиперфильтрации и альбуминурии [200]. Затем снижение функции почек усугубляется системным воспалением, окислительным стрессом и дисфункцией эндотелия из-за сердечной недостаточности и других сопутствующих заболеваний, таких как диабет, которые ухудшают фильтрацию альбумина через клубочки. базальной мембраны и ускоряют повреждение сердца [200, 147]. Связь между сердечной недостаточностью и альбуминурией представляется вероятной,

поскольку было доказано, что риск альбуминурии увеличивается при повышенной тяжести сердечной недостаточности [192].

«Связь альбуминурии с застоем может указывать на активное повреждение почек при ОДСН. Нарастание венозного почечного давления может приводить к повышению внутриклубочкового давления и повреждать базальную мембрану клубочка, что потенциально приводит к нарастанию альбуминурии. Венозный застой приводит к снижению перфузии почки и активации нейрогуморальных систем, что усиливает внутриклубочковую гипертензию. Системный и легочный застой вследствие гипоксии могут приводить к снижению реабсорбции альбумина в канальцах из-за их повреждения» [100].

CA125 является многообещающим биомаркером застойных явлений и воспаления Мета-анализ 16 исследований с участием пациентов с ОСН показал, что повышенный уровень CA125 связан с повышенным риском смертности от всех причин (ОР 1,44; 95%-й ДИ [1,21–1,72]; $p < 0,001$) и госпитализаций, связанных с СН (ОР 1,51; 95%-й ДИ [1,11–2,04]; $p < 0,01$) [111]. Неоднократно сообщалось о значительном прогностическом значении CA125 при СН [243]. Это означает, что CA125 может быть использован для оценки медикаментозной терапии, например, путем назначения более высоких доз диуретиков пациентам с высоким уровнем CA125, у которых избыток жидкости более выражен. Он также может применяться в сочетании с NT-proBNP, который продемонстрировал связь между достижением пороговых значений натрийуретического пептида и снижением смертности от ОСН и повторной госпитализацией [126]. Уровень CA125 может обеспечить более объективную оценку избытка жидкости, связанного с плевральным выпотом, у пациентов с ОСН, что, в свою очередь, поможет оптимизировать терапию диуретиками [67, 111, 127]. Хотя CA125 классически считается опухолевым биомаркером, связанным с раком яичников, высокие уровни в плазме крови также отмечались при состояниях органной недостаточности, таких как СН, нефротический синдром, цирроз печени, перенесенные операции (включая абдоминальные и неабдоминальные), а также при заболеваниях поджелудочной железы и гинекологических заболеваниях, среди прочих [153]. Точный патогенез

повышения уровня CA125 при СН до конца не изучен. Однако предварительные данные свидетельствуют о том, что активация мезотелиальных клеток в ответ на повышенное гидростатическое давление, механический стресс и/или активацию цитокиновой сети может выступать в качестве потенциальных триггеров секреции CA125 [150].

CA125 – полезный биомаркер для целей стратификации риска, позволяющий прогнозировать количество госпитализаций и смертность. Кроме того, есть несколько клинических применений, выходящих за рамки стратификации риска, которые заслуживают комментариев. Во-первых, было показано, что изменения этого биомаркера с течением времени соответствуют клиническому состоянию и прогнозу, что позволяет предположить полезность гликопротеина для мониторинга заболевания в течение первых месяцев после госпитализации [151]. Во-вторых, недавнее клиническое исследование показало, что терапия, направленная на CA125, у пациентов с ОСН, главным образом за счет модификации диуретической терапии, превосходила традиционную терапию в снижении первичной конечной точки – общей смертности и повторной госпитализации СН через 1 год наблюдения [155]. Помимо продемонстрированного прогностического потенциала при СН, полезность CA125 в качестве биомаркера основывается на его доступности, длительном периоде полувыведения, воспроизводимости и широком диапазоне оценки [157]. У пациентов, выписанных после эпизода декомпенсации СН, было обнаружено, что однократное определение BNP при первом амбулаторном посещении было столь же эффективным в отношении прогнозирования смертности от всех причин. Тем не менее, CA125 смог обеспечить временную перспективу, обеспечивающую наилучшую способность к распознаванию по сравнению как с одним, так и с любым другим подходом, основанным на изменении показателей [153]. Кроме того, стоимость проведения анализа на CA125 значительно (примерно в 10 раз) дешевле по сравнению с NT-proBNP [156]. Стоит отметить, что литература о различиях в единичном прогностическом значении CA125 при различных этиологиях ограничена.

По нашим данным у пациентов с ОДХСН значения СА-125 >57,24 Ед/мл, А/Кр в моче>84 мг/г и скорость клубочковой фильтрации ≤31,17 мл/мин/1,73 м2 обладают клинико-прогностической значимости в отношении риска общей смертности в течение одного года наблюдения. Анализ также показал значительное преимущество применения всех 3 методов одновременно (СА-125, СКФ и отношение А/Кр в моче) (ОР 2,86 [95%-й ДИ 1,69–4,81], p = 0,0001) перед 2 методами (СА-125, СКФ) (ОР 2,31 [95%-й ДИ 1,39–3,83], p = 0,0012) и одним методом (СА-125) (ОР 2,31 [95%-й ДИ 1,18–3,90], p = 0,0012) в отношении риска неблагоприятного исхода (общая смертность) у пациентов с ОДХСН в течение 365 дней наблюдения. Полученные результаты отражают вышеописанные литературные данные.

Таким образом, комплексное использование современных лабораторно-инструментальных методов (биомаркеры повреждения почек и VExUS) для диагностики ОКРС, прогнозирования его исходов у пациентов с ОДХСН является актуальным. Продемонстрированы преимущества использования комплексной оценки биомаркеров и венозного застоя в отношении риска общей смертности у пациентов с ОДХСН и ОПП в течение года наблюдения.

Продемонстрирована высокая частота неблагоприятного исхода (общей смерти) в течение года наблюдения у пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ. Определены маркеры, позволяющие выделить группу пациентов с высоким риском общей смерти в течение года наблюдения.

Ограничения исследования включают одноцентровой характер, относительно небольшую выборку и отсутствие длительного наблюдения после выписки, что ограничивает возможность оценки отдаленных исходов. Также, хотя VExUS является неинвазивным и воспроизводимым методом, его интерпретация может зависеть от опыта оператора.

Перспективы дальнейших исследований связаны с проведением многоцентровых проспективных работ с включением большего числа пациентов, а также с оценкой влияния раннего вмешательства, основанного на интегрированной оценке VExUS и натрийуреза, на прогноз и частоту развития ОПП.

ВЫВОДЫ

1. Частота ОПП у пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ, составляет 52,3%. Частота случаев общей смерти у пациентов с ОДХСН с ОПП составила 58%, тогда как у пациентов с ОДХСН без ОПП 26,5%. Основными предикторами смерти у пациентов ОДСХН с ОПП были цистатин С >1,59 мг/л (ОШ 4,57 [95%-й ДИ 1,99–10,47], p < 0,001) , А/Кр в моче >119,5 мг/г (ОШ 3,55 [95%-й ДИ 1,52–8,31], p = 0,003), NT-proBNP >1650 пг/мл (ОШ 3,49 [95%–й ДИ 1,40–8,70], p = 0,007). Предиктором смерти у пациентов ОДХСН без ОПП был показатель СА–125>57,24 Ед/мл (ОШ 8,36 [95%-й ДИ 1,05–66,19], p = 0,04).

2. Выявлено значимое преимущество использования 3 методов (оценка венозного застоя GRADE 3 по протоколу VEXUS, NT-proBNP, цистатин С) (ОР 2,28 [95%-й ДИ 1,26–4,10], p = 0,006) перед 2 методами (оценка венозного застоя GRADE 3 по протоколу VEXUS, NT-proBNP) (ОР 2,14 [95%-й ДИ 1,18–3,89], p = 0,012) и одним методом (оценка венозного застоя GRADE 3 по протоколу VEXUS) (ОР 1,57 [95%-й ДИ 0,97–2,55], p = 0,066) в отношении риска общей смертности у пациентов с ОДХСН и ОПП в течение года наблюдения.

3. Частота венозного застоя по протоколу VExUS при поступлении у пациентов с ОДХСН составила 100% (n = 155), из них 1-я степень была у 19,3% (n = 30), 2-я степень у 28,4% (n = 44), 3-я степень у 52,3% (n = 81). Частота ОПП при 1-й степени венозного застоя составила 33,3%, при 2-й – 36,4%, при 3-й – 77,8%. Относительный риск развития ОПП для пациентов со 2--й степенью составил 1,09 (95%-й ДИ 0,60–1,97, p = 0,98), для пациентов с 3-й степенью ОР 2,33 (95%-й ДИ 1,38–3,95, p < 0,001). Пациенты с ОДХСН с выраженным общим и почечным застоем характеризовались снижением натрийуретического ответа на первую дозу диуретиков и более высокой кумулятивной дозой фуросемида.

4. У пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ, частота неблагоприятного исхода (общей смерти) в течение года наблюдения, составила 42,5%. Выявлена достоверно более высокая частота ОПП у пациентов с неблагоприятным исходом в течение года наблюдения в отличие от пациентов с благоприятным исходом 71,2% против 38,2% (p < 0,001) соответственно. У

пациентов с ОДХСН значения СА-125 >57,24 Ед/мл, А/Кр в моче>84 мг/г и скорость клубочковой фильтрации ≤31,17 мл/мин/1,73 м2 обладают клинико-прогностической значимости в отношении риска общей смертности в течение одного года наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка венозного застоя и почечного кровотока у пациентов с ОДХСН может использоваться для ранней стратификации риска и оптимизации диуретической терапии.

2. Оценка функционального состояния почек (СКФ, цистатина С, А/Кр в моче) в сочетании с мониторингом венозного застоя (по VEXUS) и определением биомаркерами (СА-125 и NT-proBNP), имеет значимую прогностическую ценность для предсказания неблагоприятных исходов у пациентов с ОДХСН, госпитализированных в ОРИТ и может быть использовано для стратификации риска общей смерти.

3. Комплексная оценка венозного застоя по протоколу VEXUS, с оценкой NT-proBNP и исследованием почечных биомаркеров, а именно цистатина С имеют преимущество перед двумя методами оценки (венозный застой + NT-proBNP) и только оценкой венозного застоя в отношении риска неблагоприятных исходов (общей смертности) у пациентов с ОДХСН и ОПП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче

БА – бронхиальная астма

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КДР – конечно-диастолический размер

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НПВ – нижняя полая вена

ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности

ОКРС – острый кардиоренальный синдром

ОКС- острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПП – острое повреждение почек

ОР – относительный риск

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОТС – относительная толщина стенки

ОШ – отношение шансов

ПЖ – правый желудочек

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПП - правое предсердие

САД – систолическое артериальное давление

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦВД – центральное венозное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭХОКГ – эхокардиографическое исследование

ЭОС– электрическая ось сердца

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Научная литература на русском языке

1. Арутюнов А.Г. Острое повреждение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Арутюнов А.Г., Башкинов Р.А., Батлук Т.И., Мельников Е.С., Ермилова А.Н. // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. – Т. 2, №3. – С. 6–17.
2. Беленков Ю.Н. Факторы риска развития острой почечной недостаточности у пациентов с острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью: данные многоцентрового ретроспективного исследования «РЕН-СН» / Беленков Ю.Н., Ройтберг Г.Е., Терещенко С.Н [и др.] // Кардиология, 2019; Т. 59, № 11. – С. 22–30.
3. Галявич А.С. Особенности течения и исходов острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста / Галявич А.С., Шляхто Е.В., Конради А.О [и др.] // Сердце. 2019. –Т. 18, № 4. – С. 245–252.
4. Жиров И.В. Место серелаксина в лечении острой сердечной недостаточности: от уменьшения симптоматики к улучшению прогноза / Жиров И.В., Терещенко С.Н. // Евразийский кардиологический журнал. 2015. – № 3. – С. 32-37.
5. Кобалава Ж. Д. Прикроватная ультразвуковая оценка венозного застоя по протоколу VExUS при хронической сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение / Кобалава Ж. Д., Асланова Р. Ш., Сафарова А. Ф., Вацик-Городецкая М. В. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023. –Т. 19, №4. – С. 341-349.
6. Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016. –Т. 12, № 2. – С. 138–146.
7. Кобалава Ж.Д. Почечная венозная допплерография – новый параметр для прогнозирования исходов у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Асланова Р.Ш., Вацик-

Городецкая М.В. // Бюллетень сибирской медицины. – 2023. –Т. 22, № 2. – С. 53–60.

8. Кобалава, Ж. Д. Острый кардиоренальный синдром у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Клиническая нефрология. - 2012. - № 3. - С. 62–68. - ISSN 2075–3594.
9. Кобалава, Ж. Роль ультразвуковой оценки венозного печеночного застоя (VExUS) у пациента с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно-печеночным синдромом. / Ж. Кобалава, Р. Асланова, А. Сафарова, и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – №30 (3). – С. 76–80.
10. Котовская Ю.В. Острое повреждение почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: клинические особенности и прогноз / Котовская Ю.В., Яшина Н.А., Небиеридзе Д.В [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. –Т. 17, № 3. – С. 312–319.
11. Мареев В.Ю. Острое повреждение почек у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: частота, прогноз и факторы риска / Мареев В.Ю., Донская О.Г., Беленков Ю. Н. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. –Т. 19, № 12. – С. 2958.
12. Мензоров М.В. Острое повреждение почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Страхов А.А. // Клиницист. – 2013. –№ 2. –С. 29–32.
13. Насонова С.Н. Ранняя диагностика острого почечного повреждения у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью / Насонова С.Н., Жиров И.В., Ледяхова М.В [и др] // Терапевтический архив. – 2019. –Т. 91, № 4. –С. 67–73.
14. Панина Ю. Н. Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса / Панина Ю. Н., Вишневский В. И. // Лечащий Врач. – 2023. –Т. 10, № 26. –С. 78–81.
15. Резник Е. В., Никитин И. Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2):

прогностическое значение, профилактика и лечение / Резник Е. В., Никитин И. Г. // Архивъ внутренней медицины. – 2019. –Т. 9, № 2. –С. 93–106.

16. Смирнов А. В. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии / Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш [и др.] // Часть I. Нефрология. – 2016. –№ 20. –С. 79–104.
17. Чарая К.В. Натрийурез как способ оценки эффективности диуретической терапии острой декомпенсированной сердечной недостаточности: данные пилотного исследования / Чарая К.В., Щекочихин Д.Ю., Советова С.А [и др] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 6. – С. 656–661.

Научная литература на английском языке

18. Abu-Yousef, M. Normal and respiratory variations of the hepatic and portal venous duplex Doppler waveforms with simultaneous electrocardiographic correlation. / M. Abu-Yousef // Journal Ultrasound Med. – 1992. – Vol. 11- № 6. – P. 263-268.
19. Adams KF. 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) / Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT [et al] // Am Heart J. – 2005. – Vol. 149 - № 2. – P. 209–216.
20. Åkerblom A. Albuminuria and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the TRACER trial / Åkerblom A, Clare RM, Lokhnygina Y, Wallentin L, Held C, Van De Werf F [et al.] // Am Heart J. –2016. – Vol. 178. – P. 1–8.
21. Anastasiou V. Multiorgan congestion assessment by venous excess ultrasound score in acute heart failure / Anastasiou V, Peteinidou E, Moysidis DV, Daios S, Gogos C, Liatsos AC [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2024. – Vol. 37 - № 10. – P. 923–933.
22. Aronson D. Impact of renal impairment on outcomes in hospitalized patients with heart failure: data from the ADHERE registry / Aronson D, Burger AJ, Hellmann R [et al.] // American Heart Journal. – 2007. – Vol. 154 - № 3. – P. 437–443.

23. Baik, S. Haemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: a review. / S. Baik // Liver Int. – 2010. – Vol. 30 - № 10. – P. 1403-1413.

24. Banerjee D. Acute kidney injury in acute heart failure–when to worry and when not to worry? / Banerjee D, Ali MA, Wang AY, Jha V. // Nephrol Dial Transplant. – 2025. – Vol. 40 – № 1. – P. 10–18.

25. Beaubien-Souligny W. Alterations in portal vein flow and intrarenal venous flow are associated with acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective observational cohort study / Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, Bouabdallaoui N, Chasse M, Desjardins G [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7 - №19. – P. e009961.

26. Beaubien-Souligny W. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system / Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, Denault AY. // Ultrasound J. – 2020. – Vol. 12 - № 1. – P. 16.

27. Beaubien-Souligny W. The Role of Ultrasound in the Management of Acute Heart Failure and Cardiorenal Syndrome / Beaubien-Souligny W [et al.] // Current Heart Failure Reports. – 2022. – Vol. 19 - № 4. – P. 312–324.

28. Beaubien-Souligny, W. The association between pulsatile portal flow and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective cohort study. / W. Beaubien-Souligny, R. Eljaiek, A. Fortier [et al.] // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2018. – Vol. 32 – № 4. – P. 1780–1787.

29. Bentata, Y. Acute kidney injury according to KDIGO stages and maternal mortality in the intensive care unit / Y. Bentata [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2015. – Vol. 41. – P. 555–556. – ISSN 0342–4642.

30. Bhardwaj V. Combination of Inferior Vena Cava Diameter, Hepatic Venous Flow, and Portal Vein Pulsatility Index: Venous Excess Ultrasound Score (VEXUS Score) in Predicting Acute Kidney Injury in Patients with Cardiorenal Syndrome: A Prospective Cohort Study / Bhardwaj V, Vikneswaran G, Rola P, Raju S, Bhat RS, Jayakumar A, Alva A. // Indian J Crit Care Med. - 2020 Sep. – Vol. 24 –№ 9. – P. 783-789.

31. Biegus J. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. / Biegus J, Zymliꞑski R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. // Eur J Heart Fail. –2019. – Vol. 21. – P. 624–33.

32. Boorsma, E. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. / E. Boorsma, M. Jozine, K. Damman, et al. // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – Vol. 17 – № 10. – P. 641–655.

33. Bottiroli M. Acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure-cardiogenic shock: Prevalence, risk factors and outcome / Bottiroli M, Calini A, Morici N, Tavazzi G, Galimberti L, Facciorusso C, Ammirati E, Russo C, Montoli A, Mondino M. // Int J Cardiol. – 2023 Jul 15. – Vol. 383. – P. 42-49.

34. Breidthardt, T. How accurate is clinical assessment of neck veins in the estimation of central venous pressure in acute heart failure? Insights from a prospective study. / T. Breidthardt, Z. Moreno-Weidmann, Y. Uthoff, et al. // European journal of heart failure. – 2018. – Vol. 20 – №7. – P. 1160-1162.

35. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied by the secretion of albuminous urine / Bright R. // Guys Hospital Reports. – Vol. 1836. – P. 338–400.

36. Briguori C. Novel biomarkers for contrast-induced acute kidney injury / Briguori C, Quintavalle C, Donnarumma E, Condorelli G. // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 568738.

37. Caraba A. Hyponatremia and Renal Venous Congestion in Heart Failure Patients. / A. Caraba, S. Iurciuc, A. Munteanu, et al. // Disease Markers. – 2021.

38. Case J, Khan S. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit / Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. // Crit Care Res Pract. – 2013. – Vol. 2013. – P. 479730.

39. Catalano, D. Portal vein pulsatility ratio and heart failure. / D. Catalano, G. Caruso, S. DiFazzio, et al. // J Clin Ultrasound. – 1998. – Vol. 26 – № 1. – P. 27–31.

40. Chahal RS. Heart failure and acute renal dysfunction in the cardiorenal syndrome / Chahal RS, Chukwu CA, Kalra PR, Kalra PA. // Clin Med (Lond). – 2020 Mar. – Vol. 20 - № 2. – P. 146-150.

41. Chenoweth C.E. Urinary tract infections / Chenoweth C.E., Saint S. // Infect Dis Clin North Am. – 2011. – Vol. 25 - № 1. – P. 103-15.

42. Cioffi G. Dynamic Assessment of Venous Congestion by VExUS Score Predicts Acute Kidney Injury Resolution in Patients with Acute Cardiorenal Syndrome: A Prospective Cohort Study / Cioffi G, Barison A, Cau N [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2024. – Vol. 37 – № 3, pp. – P. 295–305.

43. Connors A.F. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients / Connors A.F., Speroff T., Dawson N.V [et al.] // SUPPORT Investigators / // JAMA. – 1996. – Vol. 276 –№ 11. – P. 889–897.

44. D'Aloia A. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis / D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 1805–11.

45. Damman K. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis / Damman K [et al.] // European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32 – № 18. – P. 2270–2279.

46. Damman K. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: systematic review and meta-analysis / Damman K [et al.] // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35 – № 7. – P. 455–469.

47. Damman K. Renal impairment, worsening renal function, and outcomes in patients with acute heart failure: results from the ASCEND-HF trial / Damman K, Testani JM [et al.] // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35 – № 28. – P. 1882–1889.

48. Damman K. The role of venous congestion in the development of acute kidney injury in patients with acute heart failure: a prospective observational cohort study / Damman K, Hillege HL, Kema IP [et al.] // Critical Care. – 2013. Vol. 17 – № 3, Article R99.

49. Damman K. Outcome of patients with heart failure and worsening renal function: a matched cohort analysis / Damman K, Hillege HL, Navis G [et al.] // European Heart Journal. – 2011. Vol. 32 – № 1, pp. – P. 90–97.

50. Damman K. Renal function and outcome in patients with heart failure: the impact of glomerular filtration rate on mortality and rehospitalization / Damman K, Hillege HL, Navis G [et al.] // Netherlands Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 66 – № 7, pp. – P. 273–278.

51. Damman K. Decrease in glomerular filtration rate and subsequent risk of death and heart failure readmission in patients with chronic heart failure / Damman K, Navis G, Smilde TDJ [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115 – № 17, pp. – P. 2227–2233.

52. Damman K. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis / Damman K, Navis G, Voors AA [et al.] // Journal of cardiac failure. –2007. – Vol. 13 – № 8. – P. 599–608.

53. Damman K. Terminology and definition of changes in renal function in heart failure / Damman K, Tang WHW, Testani JM, McMurray JJV. // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35 – № 48. – P. 3413-6.

54. Damman K. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis / Damman K, Valente MAE, Voors AA [et al.] // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35 – № 7. – P. 455-469.

55. Damman K. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis / Damman K, Voors AA, van Veldhuisen DJ [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2011. – Vol. 17 – № 10. – P. 810–817.

56. Damman K. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. / Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, Krikken JA, van Deursen VM, Krijnen HK, Hofman M, Nieuwland W, van Veldhuisen DJ, Voors AA [et al.] //Eur J Heart Fail. – 2020. – Vol. 22. – P.1438–1447.

57. Dauw J. Rationale and design of the efficacy of a standardized diuretic protocol in acute heart failure study / Dauw J, Lelonek M, Zegri-Reiriz I, Paredes-Paucar CP, Zara C, George V [et al.] // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol. 8 – № 6. – P. 4685–92.

58. Davydov V.V. Acute kidney injury worsens outcomes in acute decompensation of chronic heart failure / Davydov V.V., Arekhina E.L., Tarasova M.S. // Cardiosomatics. – 2017. – Vol. 8 – № 4. – P. 11–14.

59. de la Espriella R. Intrarenal venous flow pattern changes do relate with renal function alterations in acute heart failure / de la Espriella R, Nunez-Marin G, Cobo M, de Castro Campos D, Llacer P, Manzano [et al.] // JACC Heart Fail. – 2024. – Vol. 12 – Vol. 2. – P. 304–18.

60. Deckert T. Albuminuria reflects widespread vascular damage–The Steno hypothesis / Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. // Diabetologia. – 1989. – Vol. 32. – P. 219–26.

61. Di Somma S. The emerging role of biomarkers and bio-impedance in evaluating hydration status in patients with acute heart failure / Di Somma S., Navarin S., Giordano S., Spadini F., Lippi G., Cervellin G. // ClinChem Lab Med. – 2012. – Vol. 50, pp. – P. 2093-2105.

62. Docherty, K.F. Association of Carbohydrate Antigen 125 on the Response to Dapagliflozin in Patients with Heart Failure / Docherty, K.F.; McDowell, K.; Welsh, P.; Osmanska, J.; Anand, I.; de Boer, R.A.; Køber, L.; Kosiborod, M.N.; Martinez, F.A.; O'Meara, E [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2023. – Vol. 82. – P 142–157.

63. Drazner, M. Prognostic importance of elevated ugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. / M. Drazner, J. Rame, L. Stevenson, et al. // The New England journal of medicine. – 2001. – Vol. 345 – № 8. – P. 574-581.

64. Duerinckx, A. The pulsatile portal vein in cases of congestive heart failure: correlation of duplex Doppler findings with right atrial pressures. / A. Duerinckx, E. Grant, R. Perrella, et al. // Radiology. – 1990. – Vol. 176 – №3. – P. 655–658.

65. Dupont M. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events / Dupont M, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. // Circ Heart Fail. – 2012. – Vol. 5. – P. 602–609.

66. Dupont, M. Lack of significant renal tubular injury despite acute kidney injury in acute decompensated heart failure / M. Dupont [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2012. – Vol. 14. – P. 597–604. – ISSN 1388–9842.

67. Felker GM. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure / Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM. // N Engl J Med Overseas Ed. – 2011. – Vol. 364. – P. 797–805.

68. Feng R. Carbohydrate antigen 125 in congestive heart failure: ready for clinical application? / Feng R, Zhang Z, Fan Q. // Front Oncol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1161723.

69. Ferreira JP. Carbohydrate antigen 125 concentrations across the ejection fraction spectrum in chronic heart failure: the EMPEROR programme / Ferreira JP, Packer M, Sattar N [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2024. – Vol. 26. – P. 788–802.

70. Filippatos, G. Global differences in characteristics, precipitants, and initial management of patients presenting with acute heart failure. / G. Filippatos, C.Angermann, J. Cleland, et al. // JAMA. – 2020. – Vol. 5 – № 4. – P. 401–410.

71. Flores-Blanco PJ. Cystatin C-based CKD-EPI equations and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting outcomes in acutely decompensated heart failure / Flores-Blanco PJ, Manzano-Fernandez S, Perez-Calvo JI, Pastor-Perez FJ, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sanchez FJ [et al.] // Clin Cardiol. – 2015. – Vol. 38. – P. 106–113.

72. Fonarow G.C. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry / Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 768-777.

73. Fonarow GC. Relationship between renal function and mortality in patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry / Fonarow GC [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 44 – № 7. – P. 1436–1442.

74. Fonarow GC. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis / Fonarow GC, Adams KF Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. // Jama. – 2005. – Vol. 293 – № 5. – P. 572–80.

75. Forman DE. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure / Forman DE, Butler J, Wang Y [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43 – № 1. – P. 61–7.

76. Garcia Acuna JM. Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome / Garcia Acuna JM, Gonzalez-Babarro E, Grigorian Shamagian L, PenaGil C, Vidal Perez R, Lopez-Lago AM [et al.] // Rev Esp Cardiol. – 2009. – Vol. 62. – P. 510–519.

77. Ge H. Predictors of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure in emergency departments in China / Ge H, Liang Y, Fang Y, Jin Y, Su W, Zhang G, Wang J, Xiong H, Shang D, Chai Y, Liu Z, Wei H, Wang H, Zhang W, Ma F, Zhao W, Sun L, Huang H, Ma Q. // J Int Med Res. –2021 Sep. – Vol. 49 – № 9. – P. 3000605211016208.

78. Go AS. Acute kidney injury and risk of heart failure and atherosclerotic events / Go AS, Hsu CY, Yang J, Tan TC, Zheng S, Ordonez JD, Liu KD. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2018. – Vol. 13. – P. 833–841.

79. Go G.M. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / Go G.M., Chertow D., Fan A.S [et al.] // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1296–1305.

80. Guinot P.G. Right ventricular systolic dysfunction and vena cava dilatation precede alteration of renal function in adult patients undergoing cardiac surgery: an observational study / Guinot P.G., Abou-Arab O., Longrois D [et al.] // Eur J Anaesthesiol. – 2015. – Vol. 32 – № 8. – P. 535–542.

81. Haase M. Serum cystatin C may diagnose rather than predict acute kidney injury / Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. // American Journal of Kidney Diseases. – 2012. – Vol. 59 – № 4. – P. 582.

82. Harvey S. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial / Harvey S., Harrison D.A., Singer M [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 472–477.

83. Hata, N. Acute kidney injury and outcomes in acute decompensated heart failure: Evaluation of the RIFLE criteria in an acutely ill heart failure population / N. Hata [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2010. – № 12. – P. 32-37. – ISSN 1388-9842.

84. Herget-Rosenthal S. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C / Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J [et al.] // Kidney Int. – 2004. – № 66. – P. 1115-22.

85. Hillege HL. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure / Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102 – № 2. – P. 203–10.

86. Hodson DZ. Natriuretic response is highly variable and associated with 6-month survival: insights from the ROSE-AHF trial. / Hodson DZ, Griffin M, Mahoney D, Raghavendra P, Ahmad T, Turner J [et al.] // JACC Heart Fail. – 2019. – № 7. – P.383–91.

87. Hoeper M.M. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers / Hoeper M.M., Lee S.H., Voswinckel R [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48 – № 12. – P. 2546–2552.

88. Holgado JL. Acute kidney injury in heart failure: a population study / Holgado JL, Lopez C, Fernandez A, Sauri I, Uso R, Trillo JL, Vela S, Nuñez J, Redon J, Ruiz A. // ESC Heart Fail. – 2020 Апр. – Vol. 7 – № 2. – P. 415-422.

89. House AA. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference / House AA, Anand I, Bellomo R [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2010. – Vol. 25 – № 5. – P. 1416-20.

90. Hu W. Risk factors and prognosis of cardiorenal syndrome type 1 in elderly Chinese patients: A retrospective observational cohort study / Hu W, He W, Liu W, Fang X, Wu Y, Yu F [et al.] // Kidney Blood Press Res. – 2016. – Vol. 41. – P. 672–679.

91. Huang F, Chen J, Liu Y, et al. New mechanism of elevated CA125 in heart failure: the mechanical stress and inflammatory stimuli initiate CA125 synthesis / Huang F, Chen J, Liu Y [et al.] // Med Hypotheses. – 2012. – Vol. 79. – P. 381–3.

92. Hung, C.L. Beyond malignancy: The role of carbohydrate antigen 125 in heart failure / Hung, C.L.; Hung, T.C.; Lai, Y.H.; Lu, C.S.; Wu, Y.J.; Yeh, H.I. // Biomark. Res. – 2013. – Vol. 1 – № 1. – P. 25.

93. Husain-Syed, F. Doppler-Derived Renal Venous Stasis Index in the Prognosis o Right Heart Failure. / F. Husain-Syed, H. Birk, C. Ronco, et al. // Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol. 8 – № 21. – P. e013584.

94. Iida, N. Clinical implications of intrarenal hemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in heart failure. / N. Iida, Y. Seo, S. Sai, et al. // JACC Heart Fail. – 2016. – Vol. 4 – № 8. – P. 674-682.

95. Inazumi H. Prognostic significance of changes in cystatin C during treatment of acute cardiac decompensation / Inazumi H, Koyama S, Tanada Y, Fujiwara H, Takatsu Y, Sato Y. // J Cardiol. – 2016. – Vol. 67. – P. 98–103.

96. Ismail Y. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment / Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL, McCullough PA. // Semin Nephrol. – 2012. – Vol. 32. – P. 18–25.

97. Jackson CE. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance / Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B,Michelson EL [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 543–50.

98. Janssens U. Acute cardiorenal syndromes / Janssens U, Joannidis M. // Med Klin In-tensivmed Notfmed. – 2016 May. – Vol. 111 – № 4. – P. 341-58.

99. Jentzer JC.; Critical Care Cardiology Working Group of the Heart Failure and Transplant Section Leadership Council. Contemporary Management of Severe Acute Kidney Injury and Refractory Cardiorenal Syndrome: JACC Council Perspectives / Jentzer JC, Bihorac A, Brusca SB, Del Rio-Pertuz G, Kashani K, Kazory A, Kellum JA, Mao M, Moriyama B, Morrow DA, Patel HN, Rali AS, van Diepen S, Solomon MA. // J Am Coll Cardiol. – 2020 Sep 1. – Vol. 76 – № 9. – P. 1084-1101. Erratum in: J Am Coll Cardiol. – 2021 Jan 5. – Vol. 77 – № 1. – P. 107-109.

100. Khan MS. Albuminuria and Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review / Khan MS, Shahid I, Anker SD [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2023. – Vol. 81 – № 3. – P. 270-82.

101. Khorramshahi Bayat M. The association between urinary sodium concentration (UNa) and outcomes of acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. / Khorramshahi Bayat M, Ngo L, Mulligan A, Chan W, McKenzie S, Hay K, Ranasinghe I. // Eur Heart J. – 2022. –№ 8. – P. 709–721.

102. Kolhe N.V. Epidemiology of acute kidney injury in the UK: results from the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD) report "Adding insult to injury". / Kolhe N.V., Muirhead A.W., Wilkie M.E [et al.] // Nephron Clinical Practice. – 2011. – Vol. 119 –№ 2. – P. 1–10.

103. Koratala A. Venous excess Doppler ultrasound for the nephrologist: pearls and pitfalls / Koratala A., Reisinger N. // Kidney Med. – 2022. –№ 4(7).

104. Kubler P. Lack of decrease in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies acute heart failure patients with very poor outcome / Kubler P, Jankowska EA, Majda J [et al.] // International journal of cardiology. – 2008. – Vol. 129 –№ 3: – P. 373–8.

105. Lala RI. Acute kidney injury: a clinical issue in hospitalized patients with heart failure with mid-range ejection fraction / Lala RI, Lungeanu D, Puschita M, Pop-Moldovan A, Darabantiu D. // Pol Arch Intern Med. – 2018 Dec 21. – Vol. 128 –№ 12. – P. 746-754.

106. Lassus J.P. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome / Lassus J.P., Nieminen M.S., Peuhkurinen K. [et al.] // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31 –№ 22. – P. 2791-8.

107. Lazzarini, V. Can we prevent or treat renal dysfunction in acute heart failure? / V. Lazzarini, L. Bettari, S. Bugatti, et al. // Heart Failure Review. – 2012. – №17 (2). – P. 291-303

108. Legrand M. Association between systemic hemodynamics and renal impairment in patients with acute heart failure: insights from the ASCEND-HF trial / Legrand M, Dupuis C, Simon C [et al.] // American Heart Journal. – 2016. – Vol. 171 – № 1. – P. 196–203.

109. Legrand M. Association between acute kidney injury and mortality in patients hospitalized for acute heart failure: a systematic review and meta-analysis / Legrand M., Dupuis C., Simon C [et al.] // Critical Care. – 2021. – № 25. – P. 405.

110. Lewington A.J. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer / Lewington A.J., Cerda J., Mehta R.L. // Kidney International. – 2013. – Vol. 84 – № 3. – P. 457– 467.

111. Li KHC. Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis / Li KHC, Gong M, Li G [et al.] // Heart Asia. – 2018. – № 10. – P. e011044.

112. Liang W. Albuminuria and Dipstick Proteinuria for Predicting Mortality in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis / Liang W, Liu Q, Wang Q-y, Yu H and Yu J. // Front. Cardiovasc. Med. – 2021. – № 8. – P. 665831.

113. Liu Y. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis / Liu Y [et al] // Annals of Medicine. – 2021. – Vol. 53 – № 1. – P. 1039–1051.

114. Lo KB. Kidney Dysfunction in Heart Failure: Core Curriculum 2025 / Lo KB, Janakiraman A, Rangaswami J. // Am J Kidney Dis. – 2025. – Vol. 86 – № 1. – P. 169–124.

115. Lorenzo, M. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 for planning the optimal length of stay in acute heart failure / Lorenzo, M.; Palau, P.; Llàcer, P.; Domínguez, E.; Ventura, B.; Núñez, G.; Miñana, G.; Solsona, J.; Santas, E.; De La Espriella, R [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2021. – № 92. – P. 94–99.

116. Mahesh B. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial / Mahesh B., Yim B., Robson D [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2008. – Vol. 33 – № 3. – P. 370-6.

117. Martens P. Assessing intrinsic renal sodium avidity in acute heart failure: implications in predicting and guiding decongestion. / Martens P, Chen HH, Verbrugge FH, Testani JT, Mullens W, Tang WHW //Eur J Heart Fail. – 2022. – № 24. – P.1978–1987

118. Masini G. Incidence, predictors and prognostic impact of acute kidney injury in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: a multicenter retrospective observational study / Masini G, Vignali L, D'Ascenzo F [et al.] // ESC Heart Failure. – 2020. – Vol. 7 – № 3, pp. – P. 1122–1133.

119. McCallum W. Relation of Kidney Function Decline and NT-proBNP with Risk of Mortality and Readmission in Acute Decompensated Heart Failure / McCallum W, Tighiouart H, Kiernan M, Huggins G, Sarnak Mark. // Am J Med. – 2020. – Vol. 133 – № 1. – P. 115–122.e2.

120. McCullough PA. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study / McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. // Am J Kidney Dis. – 2003. – № 41. – P. 571–579.

121. McCullough PA. ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes / McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C. // Contrib Nephrol. Basel, Karger. – 2013. – № 182. – P. 99-116.

122. McCullough PA. Comprehensive review of the relative clinical utility of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide assays in cardiovascular disease / McCullough PA, Neyou A. // Open Heart Fail J. – 2009. – № 3. – P. 6–17.

123. McDonagh T.A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / McDonagh T.A., Metra M., Adamo M [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42 – № 36. – P. 3599-3726.

124. McDonagh TA. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. / TA. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, RS. Gardner, A. Baumbach, M. Böhm, H. Burri, J. Butler, J. Cˇelutkiene, O. Chioncel, et al. // Eur Heart J. –2023. –№ 44. –P. 3627–3639.

125. McKie P.M. Impaired natriuretic and renal endocrine response to acute volume expansion in pre-clinical systolic and diastolic dysfunction / McKie P.M., Schirger J.A, Costello-Boerrigter L.C [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – P. 2095–2103.

126. McQuade CN. Brain-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide discharge thresholds for acute decompensated heart failure: A systematic review / McQuade CN, Mizus M, Wald JW. // Ann Intern Med. – 2017. – Vol. 166. – P. 180–90.

127. Mecklai A. In-Hospital diuretic agent use and -discharge clinical outcomes in patients hospitalized for worsening heart failure / Mecklai A, Subačius H, Konstam MA. // JACC Heart Fail. – 2016. – Vol. 4. – P. 580–8.

128. Mehta R.L. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V [et al.] // Crit Care. – 2007. – Vol. 11 –№ 2. – P. R31.

129. Mentz R.J. Decongestion strategies and renin–angiotensin–aldosterone system activation in acute heart failure: insights from the DOSE-AHF and ROSE-AHF trials / Mentz R.J., Stevens S.R., DeVore A.D [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2015. – Vol. 17 –№ 12. – P. 1201-1208.

130. Metra M. Prognostic Significance of Creatinine Increases During an Acute Heart Failure Admission in Patients With and Without Residual Congestion: A Post Hoc Analysis of the PROTECT Data / Metra M, Cotter G, Senger S [et al.] // Circulation Heart failure. – 2018. – Vol. 11 –№ 5. – P. e004644

131. Metra M. Worsening renal function during hospitalization for acute heart failure: insights from the PROTECT trial / Metra M, et al. // Journal of Cardiac Failure. – 2015. – Vol. 21 –№ 1. – P. 48–56.

132. Michtalik HJ. Acute changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide during hospitalization and risk of readmission and mortality in patients with heart failure / Michtalik HJ, Yeh HC, Campbell CY [et al.] // The American journal of cardiology. – 2011. – Vol. 107 –№ 8. – P. 1191–5.

133. Minana, G. Carbohydrate antigen 125 and risk of heart failure readmissions in patients with heart failure and preserved ejection fraction / Minana, G.; de la Espriella,

R.; Palau, P.; Llácer, P.; Núñez, E.; Santas, E.; Valero, E.; Lorenzo, M.; Núñez, G.; Bodí, V [et al.] // Sci. Rep. – 2022. –№ 12. – P. 1344.

134. Mitsas A.C. Heart Failure and Cardiorenal Syndrome: A Narrative Review on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Regimens–From a Cardiologist's View / Mitsas A.C., Elzawawi M., Mavrogeni S., Boekels M., Khan A., Eldawy M., Stamatakis I., Kouris D., Daboul B, Gunkel O [et al.] // J. Clin. Med. – 2022. –№ 11. – P. 7041.

135. Mok Y. Albuminuria as a predictor of cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction / Mok Y, Ballew SH, Sang Y, Grams ME, Coresh J, Evans M, Barany P [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2019. –№ 8. – P. 546.

136. Mullens W. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure / Mullens W, Abrahams Z, Francis GS [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 53 –№ 7, pp. – P. 589–596.

137. Mullens W. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / Mullens W, Damman K, Harjola VP [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21–№ 2, pp. – P. 137–155.

138. Mullens W. Renal sodium avidity in heart failure: From pathophysiology to treatment strategies / Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38 –№ 24. – P. 1872–82.

139. Mullens W. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure / Mullens W, Abrahams Z, Francis GS [et al.] // J Am Coll Cardiol. –2009. – Vol. 53. – P. 589 –96.

140. Mullens W. The use of diuretics in heart failure with congestion–a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology./ Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21. – P.137–155

141. Mullens W. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies / Mullens W., Verbrugge F.H., Nijst P [et al.] // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38 – № 24. – P. 1872–1882.

142. Mullens, W. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. / W. Mullens, Z. Abrahams, G. Francis, et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 53 (7). – P. 589-596

143. Nägele H. CA 125 and its relation to cardiac function / Nägele H, Bahlo M, Klapdor R [et al.] // Am Heart J. – 1999. – Vol. 137. – P. 1044–9.

144. Nagueh, S. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. / S. Nagueh, H. Kopelen, W. Zoghbi [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 93 (6). – P. 1160–1169

145. Naruse H, Ishii J, Kawai T, Hattori K, Ishikawa M, Okumura M, et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment / Naruse H, Ishii J, Kawai T, Hattori K, Ishikawa M, Okumura M [et al] // Am J Med. – 2009. – Vol. 122. – P. 566–573.

146. Ng LL. The impact of timing of acute kidney injury on prognosis in patients with acute decompensated heart failure / Ng LL, Zhang Y, Narayan H, Squire IB, Davies JE, Jon A, Cleland JGF. // European Journal of Heart Failure. – 2010. – Vol. 12 – № 12, pp. – P. 1317–1324.

147. Niizeki T. Usefulness of albuminuria as a prognostic indicator in patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / Niizeki T, Takeishi Y, Sasaki T, Kaneko K, Sugawara S, Watanabe T [et al.] // Am J Cardiol. – 2013. – Vol. 111. – P. 1180–6.

148. Núñez J. Clinical role of CA125 in worsening heart failure: a BioStat-CHF study subanalysis / Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E [et al.] // JACC Heart Fail. – 2020. – Vol. 8. – P. 386–97.

149. Nunez J. Carbohydrate antigen-125-guided therapy in acute heart failure: Chance-HF: A randomized study / Nunez J, Llacer P, Bertomeu-Gonzalez V. // JACC Heart Fail. – 2016. –Vol. 4. – P 833–43.

150. Núnez J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure / Núnez J, Minana G, Núnez E [et al.] // Heart Fail Rev. – 2014. – Vol. 19. – P. 575–84.

151. Núnez J. Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure / Núnez J, Nunez E, Bayés-Genís A [et al.] // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. – 2017. – Vol. 6. – P. 685–696

152. Núñez J. Differential mortality association of loop diuretic dosage according to blood urea nitrogen and carbohydrate antigen 125 following a hospitalization for acute heart failure / Núñez J, Núñez E, Miñana G [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. – P. 974–84.

153. Núnez J. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure / Núnez J, Núnez E, Sanchis J [et al.] // Int J Cardiol. – 2012. –Vol. 159. – P. 21–8.

154. Nunez, J. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSTAT-CHF Study Subanalysis / Nunez, J.; Bayés-Genís, A.; Revuelta-López, E.; Ter Maaten, J.M.; Miñana, G.; Barallat, J.; Cserkóová, A.; Bodi, V.; Fernández-Cisnal, A.; Núñez, E [et al.] // JACC Heart Fail. – 2020. – Vol. 8. – P. 386–397.

155. Nunez, J. CHANCE-HF Investigators. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study / Nunez, J.; Llàcer, P.; Bertomeu-González, V.; Bosch, M.J.; Merlos, P.; García-Blas, S.; Montagud, V.; Bodí, V.; Bertomeu-Martínez, V.; Pedrosa, V [et al.] // JACC Heart Fail. – 2016– Vol. 4. – P. 833–843.

156. Ordu S. Carbohydrate antigen-125 and N-terminal probrain natriuretic peptide levels: compared in heart-failure prognostication / Ordu S, Ozhan H, Alemdar R [et al.] // Tex Heart Inst J. – 2012. – Vol. 39. – P. 30–5.

157. Pacho C. Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients / Pacho C, Domingo M, Núnez R [et al.] // BMC Geriatr. – 2018. – Vol. 18. – P. 109.

158. Palazzuoli A. Patients with cardiorenal syndrome revealed increased neurohormonal activity, tubular and myocardial damage compared to heart failure

patients with preserved renal function / Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, Martini S, Del Castillo G, Beltrami M, Franci B, Lucani B, Nuti R. // Cardiorenal Med. – 2014. – Vol. 4. – P. 257–268.

159. Parlati A. Biomarkers for Congestion in Heart Failure: State-of-the-art and Future Directions / Parlati A, Cristina Madaudo C, Vincenzo Nuzzi V [et al.] // Cardiac Failure Review. – 2025. – Vol. 11. – P. e01.

160. Peacock WF. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry for the ADHERE scientific advisory committee and investigators. / Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, Lopatin M, Wynne J, Mills RM, Emerman CL // Cardiology. – 2009. – Vol. 113. – P. 12–19.

161. Pellegrino M. Diuretic resistance in acute heart failure: Proposal for a new urinary sodium based definition / Pellegrino M, Villaschi A, Gasparini G, Maccallini M, Pinto G, Pini D. // Int J Cardiol. – 2024. – Vol. 415. – P. 132456.

162. Pellicori, P. Non-invasive measurement of right atrial pressure by near- infrared spectroscopy: preliminary experience. A report from the SICA-HF study. / P. Pellicori, A. Clark, A. Kallvikbacka-Bennett, et al. // European journal of heart failure. – 2017. – Vol. 19 – № 7. – P. 883-892.

163. Pennings J. Cystatin C–Based Estimated GFR Is Superior to Creatinine-Based eGFR for Risk Stratification in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation / Pennings J, Pagani F, Haft J [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2022. – Vol. 28 – № 11, pp. – P. 1584–1593.

164. Persichini R. Venous return and mean systemic filling pressure: physiology and clinical applications / Persichini R., Lai C., Teboul J.L., Adda I., Guerin L., Monnet X. // Crit Care. –2022. – Vol. 26 – № 1. – P. 150.

165. Piccinni P. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT) / Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, Rocco M, Alessandri E, Giunta F, Michetti V, Iannuzzi M, Belluomo Anello C, Brienza N, Carlini

M, Pelaia P, Gabbanelli V, Ronco C. // Minerva Anestesiologica. –2011 Nov. – Vol. 77 – № 11. – P. 1072–83.

166. Pivetta E. Venous Doppler Ultrasound Assessment in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Prospective Observational Study / Pivetta E, Goffi A, Lupia E, Tizzani P, Pergolizzi S, Del Rizzo C [et al.] // Critical Care. –2021. – Vol. 25. – P. 286.

167. Pivetta E. Serial VExUS assessment predicts renal recovery in critically ill patients with AKI: a post hoc analysis of the VExUS-AKI trial / Pivetta E [et al.] // Intensive Care Medicine. –2023. – Vol. 49 – № 7. – P. 824–826.

168. Ponikowski P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. / Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van Der Meer P, Sisakian HS, Isayev E, Kurlianskaya A, Mullens W, Tokmakova M, Agathangelou P, Melenovsky V, Wiggers H, Hassanein M, ESC Scientific Document Group. // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2129–2200.

169. Presume J. Acute kidney injury patterns in acute heart failure: The prognostic value of worsening renal function and its timing / Presume J, Cunha GJL, Rocha BML, Landeiro L, Trevas S, Roldão M, Silva MI, Madeira M, Maltês S, Rodrigues C, Araújo I, Fonseca C. // Rev Port Cardiol. – 2023 May. – Vol. 42 – № 5. – P. 423-430.

170. Prins KW. Cardiorenal syndrome type 1: renal dysfunction in acute decompensated heart failure / Prins KW, Thenappan T, Markowitz JS, Pritzker MR. // Journal of Clinical Outcomes Management. – 2015. – Vol. 22 – № 5. 10. – P. 443-454.

171. Prins, K. W. Assessing continuous renal replacement therapy as a rescue strategy in cardiorenal syndrome 1 / K. W. Prins [et al.] // Clinical Kidney Journal. – 2015.

172. Rafouli-Stergiou P. Prognostic value of in-hospital change in cystatin C in patients with acutely decompensated heart failure and renal dysfunction / Rafouli-Stergiou P, Parissis J, Farmakis D, Bistola V, Nikolaou M, Vasiliadis K [et al.] // Int J Cardiol. – 2015. – Vol. 182. – P. 74–76.

173. Rangaswami J. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association /

Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, Lerma EV, Mezue K, Molitch M, Mullens W [et al.] Circulation. – 2019. – Vol. 139. – P. e840–e878.

174. Reddy. "A prospective single center study to assess the incidence and risk factors associated with cardiorenal syndrome with respect to its subtypes." / Reddy, Medikonda [et al.] // Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences. May-Aug. – 2020. – Vol. 6 – № 2. – P. 162.

175. Reddy, P. R. Reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR) as an independent predictor of in-hospital and post-discharge adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome: a single-centre prospective study / Reddy, P. R., Kumar, A., Gollapudi, S. K [et al.] // Indian Heart Journal. – 2020. – Vol. 72 – № 6. – P. 509-515.

176. Ronco C. Cardiorenal syndrome type 1. Pathophysi- ological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure / Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60. – P.1031–42.

177. Ronco C. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, Mehta RL. // Contrib Nephrol. – 2013. – Vol. – P. 182:1-4.

178. Ronco C. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / Ronco C, McCullough PA, Anker SD [et al.] // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31 – № 6, pp. – P. 703–711.

179. Ronco C. NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury / Ronco C. // Int J Artif Organs. –2008. – Vol. 31. – P. 199-200.

180. Ronco C. Acute kidney injury / Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. // Lancet. – 2019. – Vol. 394 – № 10212. – P. 1949-64.

181. Ronco C. Cardiorenal syndrome / Ronco C., Haapio M., House A [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 52 – № 19. – P. 1527-1539.

182. Ronco, C. Cardiorenal and renocardial syndromes: clinical discorders in search of a systematic definition / Ronco, C. // The International journal of artificial organs. – 2008. – Vol. 31 – № 1. – P. 1–2.

183. Ru SC. Incidence, mortality and predictors of scute kidney injury in patients with heart failure: a systematic review / Ru SC, Lv SB, Li ZJ. // ESC Heart Failure. – 2023. – Vol. 10: – P. 3237–3249.

184. Ruge M. The Value of Right Heart Catheterization: Case Series Showing Benefits in a Variety of Diagnoses / Ruge M., Fischman D.L., Rajapreyar I., Brailovsky Y. // JACC Case Rep. – 2023. – Vol. 21. – P. 101959.

185. Santaguida PL. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review / Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M [et al.] // Heart failure reviews. – 2014. – Vol. 19 – № 4. – P. 453–70.

186. See EJ. Epidemiology and outcomes of acute kidney diseases: a comparative analysis / See EJ, Polkinghorne KR, Toussaint ND [et al.] // Am J Nephrol. – 2021. – Vol. 52 – № 4. – P. 342–350.

187. Selcuk H. The impact of admission cystatin C levels on in-hospital and three-year mortality rates in acute decompensated heart failure / Selcuk H, Selcuk M, Orhan Maden O [et al.] // Cardiovasc J Afr. – 2018. – Vol. 13 – № 29(5). – P. 305–309.

188. Selvaraj S. Prognostic value of albuminuria and influence of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction. / Selvaraj S, Claggett B, Shah SJ, Anand I, Rouleau JL, O'Meara E [et al.] // Circ Heart Fail. –2018. – Vol. 11. – P. e005288.

189. Senay F. Effectiveness of VExUS scores for predicting mortality among patients followed up in the emergency department due to congestive heart failure: a prospective cross-sectional study / Senay F, Kaya M, Atlanoglu S, Ulu M. // BMC Emergency Medicine. – 2025. – Vol. 25. – P. 101.

190. Shirakabe A. Prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure / Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N [et al] // Circ J. – 2013. – Vol. 77 – № 3. – P. 687–696.

191. Shlipak M. Cystatin C and the Risk of Death and Cardiovascular Events among Elderly Persons / Shlipak M , Sarnak M, Katz R [et al.] // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352 – № 20. – P. 2049–2060.

192. Shuvy M. Albuminuria: associated with heart failure severity and impaired clinical outcomes / Shuvy M, Zwas DR, Lotan C, Keren A, Gotsman I. // Can J Cardiol. – 2020. – Vol. 36. – P. 527–34.

193. Siew ED. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? / Siew ED, Davenport A. // Kidney International. – 2015. – Vol. 87. – P. 46–61.

194. Smith G.L. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitaliza- tion with heart failure? / Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M [et al.] // J Card Fail. – 2003. – Vol. 9 – № 1. – P. 13-25.

195. Smith GL. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic assessment of the impact of degree and timing of renal dysfunction on mortality and rehospitalization / Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2007. – Vol. 167 – № 15, pp. – P. 1604–1610.

196. Smith GL. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis / Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1987–1996.

197. Sofia F. Renal congestion and diuretic response in acute heart failure: The role of venous excess ultrasound score and renal venous flow pattern / Sofia F, De Lucia C, Cacciapuoti L [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12 – № 15. – P. 5045.

198. Soler M. CA125 outperforms NT-proBNP in acute heart failure with severe tricuspid regurgitation / Soler M, Miñana G, Santas E [et al.] // Int J Cardiol. – 2020. – Vol. 308. – P. 54–9.

199. Souweine JS. Interest of albuminuria in nephrology, diabetology and as a marker of cardiovascular risk / Souweine JS, Corbel A, Rigothier C [et al.] // Ann Biol Clin (Paris). – 2019. – Vol. 77 – № 1. – P. 26-35.

200. Stehouwer CDA. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms / Stehouwer CDA, Smulders YM. // J Am Soc Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 2106–11.

201. Susantitaphong P. Worldwide epidemiology of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J [et al.] // The Lancet. – 2013. – Vol. 382 – № 9899. – P. 1238–1248.

202. Takagi A. Estimated glomerular filtration rate is an independent predictor for mortality of patients with acute heart failure / Takagi A, Iwama Y, Yamada A, Aihara K, Daida H. // J Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 317–321.

203. Takaya Y. Risk stratification of acute kidney injury using the blood urea nitrogen/creatinine ratio in patients with acute decompensated heart failure / Takaya Y, Yoshihara F, Yokoyama H, Kanzaki H, Kitakaze M, Goto Y [et al.] // Circ J. – 2015. – Vol. 79. – P. 1520–1525.

204. Takaya, Y. Risk Stratification of Acute Kidney Injury Using the Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio in Patients With Acute Decompensated Heart Failure / Y. Takaya [et al.] // Circulation Journal. – 2015. – Vol. 79. – P. 1520 - 1525. - ISSN 1346-9843.

205. Tang, W. Intrarenal Venous Flow: A Window into the Congestive Kidney Failure Phenotype of Heart Failure? / W. Tang, T. Kitai, et al. // JACC Heart failure. – 2016. – Vol. 4 – № 8. – P. 683-686.

206. Tarvasmäki T. Etiology, treatment, and 90-day outcome in patients with cardiogenic shock: a report from the CardShock study / Tarvasmäki T [et al] // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20 – № 12. – P. 1720–1728.

207. Tavazzi L. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one- year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Registry / Tavazzi L, Senni M, Metra M [et al.] // Circulation-Heart Failure. – 2013. – Vol. 6. – P. 473 – 481.

208. ter Maaten JM. Natriuresis-guided therapy in acute heart failure: rationale and design of the Pragmatic Urinary Sodium-based treatment algoritHm in Acute Heart Failure (PUSH-AHF) trial./ ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, Coster JE, Nieuwland W, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Damman K// European Journal of Heart Failure. – 2022. – Vol. 24. –P. 385–392.

209. Tesch G.H. Review: serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective / Tesch G.H. // Nephrology. – 2010. – Vol. 15 – № 6. – P. 609-16.

210. Testani J.M. Timing of hemodynamic congestion and cardiorenal syndrome in acute heart failure: insights from the ESCAPE trial / Testani J.M., Brisco M.A., Chen J [et al.] International Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 191. –P. 179-183.

211. Testani JM. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival / Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. // Circulation. –2010. – Vol. 122 – № 3. –P. 265–72.

212. Testani JM. Predictors and outcomes of acute kidney injury in patients hospitalized with acute heart failure: findings from the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) trial / Testani JM [et al] // Journal of Cardiac Failure. – 2010. – Vol. 16 – №1. –P. 26–33.

213. Testani JM. Central venous pressure and worsening renal function in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis / Testani JM, McCauley BD, Dunaieva TV [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2015. – Vol. 21 – № 10, pp. –P. 823–830.

214. Testani JM. Serial change in renal function during hospitalization for acute decompensated heart failure is predictive of post discharge survival and rehospitalization / Testani JM, McCauley BD, Shannon RP [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2010. –Vol. 16 – № 12, pp. –P. 976–983.

215. Testani JM. Rapid and highly accurate prediction of poor loop diuretic natriuretic response in patients with heart failure. / Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebeke C, Laur O, et al. // Circ Heart Fail. – 2016. –Vol. 9. –P. e002370.

216. Thakar C.V. Acute kidney injury (AKI) and risk of readmissions in patients with heart failure / Thakar C.V., Parikh P.J., Liu Y. // Am J Cardiol. – 2012. –Vol. 109 – № 10. –P. 1482-6.

217. Thanapongsatorn P. Long-term outcomes of acute kidney injury in acute decompensated heart failure: identifying true cardiorenal syndrome and unveiling

prognostic significance / Thanapongsatorn P, Tanomchartchai A, Assavahanrit J. // Kidney Res Clin Pract. – 2024. –Vol. 43 – № 4. –P. 480–491.

218. Thind GS. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications / Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. // Cleve Clin J Med. – 2018. –Vol. 85 – № 3. –P. 231-9.

219. Torres-Arrese M. Renal Venous Congestion Assessed by Doppler Ultrasound and the Venous Excess Ultrasound Score Predicts In-Hospital Mortality and Heart Failure Readmission in Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Cohort Study / Torres-Arrese M, Torre-Hernández J, López-Picazo M [et al.] // Journal of the American Heart Association. –2024. –Vol. 13 – № 12. –P. e031278.

220. Tuersun, R. Serum CA125: a prognostic biomarker for mortality in chronic heart failure / Tuersun, R., Abudouwayiti, A., Li, Y.X [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2025. –Vol. 25 – № 1. –P. 227.

221. Turkistani Y. Acute kidney injury in acute decompensated heart failure: clinical predictors and In-hospital outcomes at a tertiary center / Turkistani Y, Khateb F, Aboul-Enein F [et al.] // Ann Med. – 2025 Dec. –Vol. 57 – № 1. –P. 2559126.

222. Vaduganathan M. Unsolved challenges in diuretic therapy for acute heart failure: a focus on diuretic response / Vaduganathan M., Kumar V., Voors A.A [et al.] // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2015. – Vol. 13 – № 10. – P. 1075–1078.

223. Vandenberghe W. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM [et al.] // Cardiorenal Med. – 2016. – Vol. 6 – № 2. – P. 116-28.

224. Viana-Rojas J.A. Venous excess ultrasound score and acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome / Viana-Rojas J.A., Argaiz E., Robles-Ledesma M [et al.] // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. – 2023. – Vol. 12 – № 7. – P. 413–419.

225. Vieillard-Baron, A. Limited value of end-expiratory inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness impact of intra- abdominal pressure. / A. Vieillard-Baron, B. Evrard, X. Repesse, et al. // Intensive Care Medicine. – 2018. – Vol. 44 – № 2. – P. 197-203.

226. Virzi GM. Cardiorenal Syndrome Type 1 May Be Immunologically Mediated: A Pilot Evaluation of Monocyte Apoptosis / Virzi GM, Torregrossa R, Cruz DN, Chionh CY, de Cal M [et al.] // Cardiorenal Med. – 2012. – Vol. 2 – № 1. – P. 33-42.

227. Wachsberg, R. Portal vein pulsatility in normal and cirrhotic adults without cardiac disease. / R. Wachsberg, L. Needleman, D. Wilson, et al. // Journal Clin Ultrasound. – 1995. – Vol. 23 – № 1. – P. 3-15.

228. Wang HE. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients / Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. // Am J Nephrol. – 2012. – Vol. 35 – № 4. – P. 349-55.

229. Wang Z. Prognostic impact of acute kidney injury stage and renal recovery on outcomes in acute decompensated heart failure / Wang Z, Chen L, Li J [et al.] // ESC Heart Failure. – 2020. – Vol. 7 – № 5, pp. – P. 2432–2441.

230. Wang Z. Dynamic changes in estimated glomerular filtration rate and their association with in-hospital outcomes in patients with acute kidney injury complicating acute decompensated heart failure / Wang Z, Liu Y, Wu Y, Zhang H, Chen L, Li J. // Clinical Research in Cardiology. – 2019. – Vol. 108 – № 11, pp. – P. 1263–1272.

231. Wang Z. Renal functional trajectory and its association with short-term outcomes in acute cardiorenal syndrome: a latent class analysis / Wang Z, Zhang H, Liu Y [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2021. – Vol. 27 – № 12, pp. – P. 1558–1567.

232. Wijnberge M. Estimating mean circulatory filling pressure in clinical practice: a systematic review comparing three bedside methods in the critically ill / Wijnberge M., Sindhunata D.P., Pinsky M.R [et al.] // Ann Intensive Care. – 2018. – Vol. 8 – № 1. – P. 73.

233. Yang, X. Urinary Angiotensinogen Level Predicts AKI in Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective, Two-Stage Study / X. Yang [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2015. – Vol. 26. –P. 2032-2041. - ISSN 1046-6673.

234. Yilmaz MB. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. / Yilmaz MB, Gayat E, Salem R, Lassus J, Nikolaou M,

Laribi S, Parissis J, Follath F, Peacock WF, Mebazaa A // Eur J Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – P. 1244–1252.

235. Yong Z. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials / Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – P. 41012.

236. Zarbock, A. Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury by Implementing the KDIGO Guidelines in High-Risk Patients Identified by Biomarkers: The PrevAKI-Multicenter Randomized Controlled Trial / Zarbock, A.; Kullmar, M.; Ostermann, M.; Lucchese, G.; Baig, K.; Cennamo, A.; Rajani, R.; McCorkell, S.; Arndt, C.; Wulf, H [et al.] // Anesth Analg. –2021 Aug 1. – Vol. 133 – № 2. – P. 292-302.

237. Zhang L. et al. Association between venous excess ultrasound score and acute kidney injury in critically ill patients with septic shock: a prospective cohort study / Zhang L [et al.] // Annals of Intensive Care. – 2023. – Vol. 13. – P. 94.

238. Zhang Y. Longitudinal changes in plasma Cystatin C and all-cause mortality risk among the middle-aged and elderly Chinese population / Zhang Y, Zhang L, Xing J, Weng Y, Xu W, Zhi L, Yuan M. // Clinical Biochemistry. – 2025. – Vol. 35. – P. 110858.

239. Zhou Q. Incidence and prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure: a single-center prospective study / Zhou Q, Wang Y, Li J [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2020. – Vol. 20. Article 473.

240. Zhou Q. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes / Zhou Q, Zhao C, Xie D, Xu D, Bin J [et al.] // BMC Nephrol. – 2012. – Vol. 13. – P. 51.

241. Zhuang J. Insights into the clinical implications of carbohydrate antigen 125 as a biomarker of heart failure: a meta-analysis and systematic review of published studies / Zhuang J, Faggiano P, Li Q [et al.] // J Cardiovasc Med. – 2014. – Vol. 15. – P. 864–72.

Диссертационные исследования

242. Асланова, Р. Ш. Клинические ассоциации и прогностическое значение венозного застоя у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности : дис. … канд. мед. наук : 3.1.18 / Асланова Рэна Шохлат-кызы. – Москва, 2023. – 125 с.

243. Вацик-Городецкая, М. В. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности: интегральная оценка фенотипов застоя, оптимизация терапии и оценки прогноза : дис. … д-ра мед. наук : 3.1.20 / Вацик-Городецкая Мария Васильевна. – Москва, 2025. – 364 с.

244. Диане, М. Л. Особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с нарушениями углеводного обмена: детерминанты прогноза и сердечно-сосудистые исходы через 1 год наблюдения : дис. … канд. мед. наук : 3.1.20 / Диане Мохамед Ламин. – Москва, 2024. – 146 с.

245. Сарлыков, Б. К. Комплексная оценка статуса гидратации у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение : дис. … канд. мед. наук : 3.1.20 / Сарлыков Бекболот Канатбекович. – Москва, 2022. – 105 с.