

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

На правах рукописи

Контарева Наталья Ильинична

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С
ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ГОДОВОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

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

Москва – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Кардиоренальный синдром: классификация, особенности эпидемиологии и патогенеза.....	12
1.2. Клинические биомаркеры кардиоренального синдрома.....	17
1.3. Прогностическая роль ОПП и ОБП в развитии и прогрессии ХБП.	21
1.4. Роль дефицита железа в патогенезе СН и ХБП. Прогностическое значение ДЖ.	32
1.5. Функция почек и терапевтические стратегии лечения сердечной недостаточности.	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование	37
2.2. Методы исследования	40
2.2.1. Общеклиническое обследование	40
2.2.2. Лабораторное обследование.....	42
2.2.3. Инструментальная диагностика	43
2.3. Оценка функции почек	45
2.3.1. Критерии диагностики.....	45
2.3.2. Параметры восстановления функции почек.....	47
2.4. Оценка оптимальности принимаемой терапии по поводу сердечной недостаточности	48
2.5. Оценка показателей дефицита железа	51
2.6. Оценка долгосрочных исходов	52
2.7. Статистический анализ результатов исследования.....	53
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	55
3.1. Изучение частоты различных видов функционального состояния почек у пациентов с ОДХСН (ОПП, ОБП, ХБП) во время госпитализации и через 12 месяцев наблюдения	55
3.2. Анализ почечных исходов (персистирование альбуминурии, ускоренное прогрессирование ХБП, развитие ХБП de novo и комбинированная почечная конечная точка) и их предикторов	72

3.3. Оценка долгосрочных общих исходов в зависимости от функционального состояния почек	97
3.4. Оценка частоты ДЖ у пациентов с сочетанием ХБП и ХСН, определение прогностической роли ДЖ у пациентов с ХСН в отношении почечных исходов.	102
3.5. Оценка почечных и сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года наблюдения в зависимости от получаемой базисной терапии СН (шкала GDMT).....	110
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	115
ВЫВОДЫ	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) получила статус новой эпидемии в 1997 году и до сих пор остается серьезной клинической и экономической проблемой общественного здравоохранения. В последние годы отмечается некоторое снижение заболеваемости, но уровень смертности и частота госпитализаций по поводу ХСН остаются высокими [1].

ХСН часто сочетается с хронической болезнью почек (ХБП). По данным крупного метаанализа пациентов с сердечной недостаточностью около 55% имеют ХБП С3а и выше [2]. ХБП является фактором, негативно влияющим на течение и прогноз ХСН, кроме того, нарушение функции почек зачастую не позволяет назначить пациентам с сердечной недостаточностью (СН) оптимальную медикаментозную терапию [3-5,6,7].

На развитие и скорость прогрессирования ХБП при ХСН влияет множество факторов, таких как тяжесть СН, частота повторных госпитализаций в связи с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН), неадекватная терапия, развитие острого повреждения почек (ОПП) [8,9] или острой болезни почек (ОБП) [10]. Частота развития ХБП de novo у пациентов, перенесших ОПП составляет около 20 % и связана с тяжестью перенесенного ОПП, скоростью восстановления почечной функции, а также с переходом в ОБП [11]. Процесс развития ХБП после ОПП многофакторный, включающий гемодинамические нарушения, протеинурию, оксидативный стресс, метаболические нарушения, воспаление и гипоксию [12-15].

Распространенность дефицита железа (ДЖ) высока как при СН (30-50%) [16], так и при ХБП (30-45%) [17]. Частота развития дефицита железа увеличивается с тяжестью как сердечной, так и почечной дисфункции [18]. Сочетание анемии и ХБП достаточно хорошо изучено у пациентов с СН, однако вклад ДЖ в этом сложном патофизиологическом взаимодействии

неизвестен. Хотя патофизиологические механизмы, вызывающие анемию, многофакторны, ДЖ является наиболее распространенной причиной анемии при СН. Однако у большинства пациентов с ДЖ нет сопутствующей анемии, что указывает на то, что эти два состояния не обязательно сосуществуют.

Данных о частоте встречаемости ДЖ при сочетании ХСН и ХБП недостаточно. Прогностическая значимость ДЖ также определена как неблагоприятная, есть данные об ассоциации ДЖ с более высоким риском госпитализаций по поводу СН [19-21]. Данные об ассоциации ДЖ с неблагоприятным почечным прогнозом ограничены.

Применение оптимальной медикаментозной терапии СН, высокая приверженность к лечению снижает сердечно-сосудистую смертность и число повторных госпитализаций с СН [22,23,24]. Данных о влиянии базовой медикаментозной терапии СН на функциональное состояние почек и сердечно-сосудистые исходы недостаточно.

Вопрос совершенствования подходов к лечению пациентов с ХСН и ХБП, а также проблема развития ХБП у пациентов с СН являются актуальными, и представляется важным выявить возможные факторы риска развития, предикторы ускоренного прогрессирования ХБП, возможности первичной и вторичной профилактики, так как дисфункция почек является одним из наиболее важных факторов риска, прогнозирующих смертность и неблагоприятные исходы у пациентов с СН, увеличивая риск смерти почти в 2 раза [25].

В подгрупповом анализе исследования STRONG-HF, Ter Maaten JM и др. 2023 года [26] было показано, что назначение интенсивной терапии у пациентов с СН снижает 180-дневную повторную госпитализацию или смерть от СН независимо от исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Не очень много проведено исследований относительно долгосрочных результатов изменения траектории функции почек у пациентов с СН, нет данных о влиянии принимаемой терапии при СН на долгосрочный почечный прогноз. Важность этих данных представляется в возможности лучше изучить

краткосрочную динамику СКФ и оценить ее влияние на долгосрочный прогноз, что может помочь избежать необоснованной отмены нейрогуморальных или диуретических препаратов.

Степень разработанности темы

Работы по определению распространенности различных видов функционального состояния почек (ОПП, ОБП и ХБП) при декомпенсации СН ранее выполнялись, однако распространенность ОПП, ОБП, ХБП различается в разных исследованиях, поскольку критерии установки типов нарушения функции почек отличаются в разных работах [27,28]. ОБП редко диагностируется в связи со сложностью ее определения и сложностью дифференциальной диагностики с ОПП, и ХБП. Существует ограниченное количество исследований о прогрессировании ОПП и перетекании в ОБП. Вопрос прогностической значимости типов ОПП, ОБП в отношении развития и прогрессирования ХБП при длительном наблюдении (1 год) ранее не изучался.

В исследовании Sawhney S, и др. 2024 восстановление функции почек основывается на разрешении ОПП/ОБП и последующем измерении креатинина ниже $1,2\times$ исходного уровня. Нет консенсусных определений для оценки восстановления функции почек после ОПП и ОБП [29].

Существует множество работ, доказывающих связь ДЖ с увеличением сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СН, и препараты железа включены в клинические рекомендации по ведению таких пациентов.

Однако данных о прогностической роли ДЖ у пациентов с ХБП и СН не так много [30]. Вопрос о влиянии ДЖ на почечные исходы при длительном наблюдении у пациентов с кардиоренальным синдромом остается недостаточно изученным.

Есть ограниченное количество исследований о влиянии оптимальной медикаментозной терапии ХСН (GDMT) в отношении долгосрочных исходов (повторных госпитализаций или смерти от СН) [26], но не было оценено

прогностическое влияние оптимальной медикаментозной терапии ХСН (GDMT) в отношении развития и прогрессирования ХБП.

Цель настоящего исследования: изучить распространенность, факторы риска, прогностическое значение различных типов функционального состояния почек в течение года наблюдения у пациентов, перенесших госпитализацию по поводу острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Задачи исследования

У пациентов с хотя бы одной госпитализацией по поводу ОДХСН в анамнезе при амбулаторном наблюдении в течение 12 месяцев:

1. Изучить частоту различных видов функционального состояния почек у пациентов с ОДХСН (ОПП, ОБП, ХБП) во время госпитализации и через 12 месяцев наблюдения.
2. Проанализировать почечные исходы (разрешение ОБП, персистирование альбуминурии, ускоренное прогрессирование ХБП, развитие ХБП de novo и комбинированная почечная конечная точка) и их предикторы.
3. Оценить долгосрочные общие исходы в зависимости от функционального состояния почек.
4. Оценить частоту ДЖ у пациентов с сочетанием ХБП и ХСН, а также оценить прогностическую роль ДЖ у пациентов с ХСН в отношении почечных исходов.
5. Оценить почечные и сердечно-сосудистые исходы в течение 1 года наблюдения в зависимости от получаемой базисной терапии СН (шкала GDMT).

Научная новизна

Впервые на российской популяции пациентов, перенесших ОДХСН и проходивших в дальнейшем в течение года после выписки амбулаторное

наблюдение, была выполнена комплексная динамическая оценка функционального состояния почек (ОПП, ОБП, ХБП) и оценены связи функции почек с параметрами застойных явлений при СН (УЗИ легких, VExUS, NT-proBNP) и статусом железа.

Впервые на российской популяции пациентов со стабильным течением СН был определен вклад ДЖ в развитие долгосрочных почечных исходов (не разрешение ОБП, персистирование альбуминурии).

Впервые на российской популяции пациентов, перенесших ОДХСН и проходивших в дальнейшем в течение года после выписки амбулаторное наблюдение, была выполнена комплексная динамическая оценка получаемой базисной терапии СН по шкале GDMT, определено пороговое значение балла получаемой терапии СН, которое определяет неблагоприятный почечный и сердечно-сосудистый прогноз в течение 1 года наблюдения.

Практическая значимость

Определение уровня альбуминурии у пациентов с ОДХСН позволяет косвенно судить о функциональном состоянии почек, а также о степени застойных явлений у пациентов с ОДХСН, что может позволить корректировать тактику назначения диуретической терапии врачом.

Определение функционального состояния почек (уровня альбуминурии и СКФ) у пациентов с СН позволяет выделить пациентов с ОПП, ОБП, ХБП, которые определяются как категории высокого риска неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода. Такое выделение может позволить практикующему врачу вести таких пациентов с большим уровнем контроля застойных явлений и назначения болезнь-модифицирующей терапии СН.

Определение ассоциаций ДЖ с неблагоприятным почечным прогнозом позволяет определить пациентов с ДЖ как группу с дополнительным контролем динамики функционального состояния почек.

Комплексная оценка функционального состояния почек позволяет выявить основные факторы риска неблагоприятного сердечно-сосудистого и почечного прогноза.

Определение балла получаемой терапии СН по шкале GDMT имеет практическое значение, поскольку определяет сердечно-сосудистый и почечный прогноз у пациентов с СН.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов, госпитализированных с ОДХСН, уровень альбуминурии при поступлении ассоциируется с более высокой степенью застойных явлений, оцененных лабораторно и с помощью различных инструментальных методов, как при поступлении, так и при выписке из стационара.

2. Персистирующая альбуминурия более 3 месяцев у пациентов со стабильной ХСН ассоциирована с персистирующими застойными явлениями (ШОКС, VExUS) и ДЖ. У 42% пациентов после ОДХСН отмечалось прогрессирование или развитие de novo ХБП/ ускоренное прогрессирование ХБП в течение года наблюдения. Наиболее значимыми факторами риска развития неблагоприятного почечного исхода были ХБП в анамнезе, степень застоя.

3. У пациентов с ОДХСН перенесенное ОПП, альбуминурия уровня А3 при госпитализации ассоциируются с неблагоприятным прогнозом (повторные госпитализации по поводу ОДХСН, смертность от всех причин) в течение 365 дней после выписки.

4. Наличие ДЖ у пациентов со стабильным течением СН ассоциировано со степенью выраженности застойных явлений и является предиктором неблагоприятного почечного исхода.

5. Базисная терапия СН через 3 месяца после выписки, оцененная по шкале GDMT менее 5 баллов, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (комбинированный почечный и сердечно-сосудистый) в течение 365 дней после выписки.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева Медицинского института

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в практическую работу терапевтического и кардиологического отделений клинической больницы им. В. В. Виноградова.

Методология и методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводился опрос, стандартный физический осмотр, выполнялись общий и биохимический анализы крови, определялся уровень NTproBNP, уровень соотношения альбумина к креатинину в моче, оценивались показатели обмена железа: сывороточное железо, ферритин, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина железом. Были проведены: эхокардиография, ультразвуковое исследование легких (протокол BLUE), оценен венозный застой по данным ультразвукового исследования (протокол VExUS).

Степень достоверности и апробация результатов работы

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» в присутствии сотрудников клинической больницы им. В.В. Виноградова, на котором произведена 21 мая 2025 года. Материалы исследования представлены на 60 Конгрессе Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (Милан 2023), 61 Конгрессе Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (Стокгольм 2024), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Лиссабон, 2024), 22 Европейском конгрессе по внутренней медицине (Стамбул, 2024), на Конгрессе Европейского общества кардиологов по неотложной сердечно-сосудистой помощи (Афины 2024), VI терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», VI Всероссийской конференции молодых терапевтов (Казань, 2023), XIX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2024).

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 13 работ, из них 7 – в журналах, индексируемых в международных базах данных (WOS, Scopus).

Личный вклад автора

Автор провела тщательный анализ научной литературы, изучила степень разработанности темы, на основании чего с участием автора были сформулированы цель, задачи и дизайн исследования. Автор лично участвовала в сборе и анализе клинических данных, в создании базы данных, обработке первичной медицинской документации, лично проводила статистический анализ данных. Результаты исследования были опубликованы в ряде научных статей и докладов на конференциях.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни, а именно пункту 2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований.

Структура и объем диссертации.

Исследовательская работа представлена на 145 страницах и включает в себя обзор литературы, описание использованных материалов и методик, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, и списка литературы, а также библиографию, содержащую 26 отечественных и 104 иностранных источников. Исследование включает 48 таблиц и 34 иллюстрации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Кардиоренальный синдром: классификация, особенности эпидемиологии и патогенеза.

Нарушение функции сердца и почек занимают ведущие места в структуре мировой заболеваемости и смертности.

Кардиоренальный синдром (КРС) можно охарактеризовать как сочетание дисфункции сердца и почек. Наличие сходных патофизиологических механизмов в развитии дисфункции почек и сердца во многом может объяснить существование такого сложного сочетания этих двух на первый взгляд, казалось бы, совершенно разных патологий [31].

КРС впервые описал английский врач Ричард Брайт в 1836 году. Брайт описал структурные изменения сердца у пациента с прогрессирующей почечной недостаточностью [32].

С этого времени начинаются дальнейшие описания различных вариантов КРС, изучается его патофизиологическое течение, что постепенно стало приводить к лучшему его пониманию и созданию и совершенствованию классификации типов КРС.

Распространенность КРС в популяции колеблется от 40% до 60% и зависит от стабильности функционального состояния сердца или почек. Так, например, распространенность КРС у пациентов со стабильным течением хронической сердечной недостаточности (ХСН) достигает 40-50%, в сравнении с распространенностью более 60% у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДХСН) [33].

Диагноз СН имеют более 23 миллионов человек в мире. По данным мировой литературы снижение функции почек отмечается примерно у 20-30% пациентов, госпитализированных с ОДХСН, 40-60% пациентов имеют сочетание ХСН с хронической болезнью почек (ХБП), что значительно ухудшает прогноз [6].

В 2004 году Национальный институт сердца, легких и крови определил КРС как результат взаимодействия между почками и сердечно-сосудистой

системой, увеличивающей объем циркулирующей крови, тем самым ухудшая симптомы сердечной недостаточности (СН) и прогрессирование заболевания. В этом контексте сердце занимает центральную позицию, а снижение функции почек ухудшает застой при СН [34].

В 2008 году «Инициатива по улучшению качества острого диализа» разделила пациентов с КРС на две группы в зависимости от первичной органной недостаточности, определяющей процесс заболевания (кардиоренальная или ренокардиальная). В дальнейшем эта классификация была дополнена и на сегодняшний день она включает в себя 5 типов КРС. Важно, что классификация разработана, принимая во внимание всевозможные клинические проявления КРС, с целью улучшения ранней дифференциальной диагностики и выбора терапевтической стратегии [32]. В ее основу положены острота возникновения и хронологическая последовательность развития патологии сердца и почек.

Таким образом, современная классификация включает следующие типы КРС:

Тип 1. Острый кардиоренальный синдром, который характеризуется возникновением острого повреждения почек (ОПП) при наличии каких-либо острых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Тип 2. Хронический кардиоренальный синдром, который характеризуется возникновением и/или развитием хронической болезни почек (ХБП) при наличии ХСН.

Тип 3. Острый ренокардиальный синдром, который характеризуется возникновением каких-либо острых ССЗ (АГ, ОКС, ОДСН, нарушений ритма и проводимости сердца) при наличии острой патологии почек (например, ОПП, острой болезни почек (ОБП), острого гломерулонефрита или пиелонефрита).

Тип 4. Хронический ренокардиальный синдром, который характеризуется возникновением и развитием различных ССЗ на фоне наличия нарушения функции почек.

Тип 5. Вторичный кардиоренальный синдром, который характеризуется развитием на фоне системных заболеваний, приводящих к поражению как сердца, так и почек и развитию их дисфункции. Такими заболеваниями могут быть СД, ревматологические заболевания, амилоидоз [35, 36].

Концепция КРС основывается на наличии общих патофизиологических механизмов и факторов риска нарушения функции сердца и почек. Таким образом, дисфункция почек вызывает определенные биохимические изменения, которые способствуют развитию или прогрессированию различных ССЗ и наоборот, различные ССЗ, опосредовано определенными биохимическими изменениями, могут приводить к развитию и/или прогрессированию дисфункции почек [37, 38, 39].

Следовательно, функция сердца зависит от гомеостаза, регулируемого почками, а функция почек зависит от сердечной функции, которая обуславливает перфузию крови, и регулируется нейрогормональными, гемодинамическими и воспалительными механизмами [40, 41].

У пациентов с СН КРС обуславливается такими гемодинамическими изменениями как снижение сердечного выброса, развитие венозного застоя и повышение внутрибрюшного давления; нейроэндокринными изменениями, такими как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпатoadреналовой систем, повышение продукции эндотелина и вазопрессина [36].

Известно, что для адекватной клубочковой фильтрации необходимо иметь достаточно высокую разницу между артериальным давлением (АД) афферентных артериол и давлением венозного оттока. На сегодняшний день опубликован ряд работ, в которых концепция повышения центрального венозного давления (ЦВД), приводящего к почечной венозной гипертензии и, как следствие, нарушению почечного кровотока подтверждалась у пациентов с острой СН при использовании инвазивного гемодинамического мониторинга [42,43].

Данные метаанализов демонстрируют связь повышения ЦВД с риском смерти и нарушением функции почек. В крупном исследовании Damman et al. были проанализированы данные 2557 пациентов, у которых была выполнена катетеризация правых отделов сердца. В представленных результатах отмечается связь ЦВД со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), $p < 0,0001$ и выживаемости, $p = 0,0032$ [44].

Данные метаанализа Chen et al. тоже подтверждают связь высокого уровня ЦВД со смертностью и нарушением функции почек. В этом метаанализе проанализированы три исследования, в общей сложности, включившие 969 пациентов. В этом метаанализе риск смерти от всех причин в 1,65 раз был выше у пациентов с повышением ЦВД, а риск развития ОПП в 2 раза [45].

В исследовании ESCAPE, включающем 433 пациента с СН и катетеризированной легочной артерией было показано, что только давление в правом предсердии является гемодинамически значимым параметром, имеющим связь с функцией почек [46].

У пациентов с СН повышенное ЦВД оказывает влияние на кровообращение в почечных сосудах и приводит к увеличению почечного венозного застоя. Этот застой способствует снижению почечного перфузионного давления, вызывая при этом снижение СКФ. Как следствие, происходит активация компенсаторных механизмов, в частности РААС [47].

Внутрипочечный кровоток можно оценивать по протоколу VExUS. Этот протокол предназначен для оценки кровотока в портальной, печеночных и внутрипочечных венах. При доплерографии внутрипочечного венозного кровотока нормой является непрерывный кровоток, прерывистую картину с систолической и диастолической фазами считают незначительным отклонением (бифазный кровоток), прерывистую картину только с диастолической фазой – выраженным отклонением (монофазный кровоток) [48].

В исследовании Кобалава Ж.Д. и др. 2023 года проводилась оценка почечного венозного кровотока по протоколу VExUS, исследовалась динамика и прогностическое значение почечного венозного кровотока при ОДСН. Было включено 124 пациента, госпитализированных с ОДСН. Коллективом авторов были выявлены корреляции почечного венозного застоя с уровнем NT-proBNP, сывороточного железа, мочевой кислоты, креатинина, ФВ, СДЛА и развитием ОПП. Сохраняющийся почечный венозный застой при выписке достоверно ассоциировался с более высокой вероятностью повторной госпитализации по поводу ОДСН (ОР - 1,93 95%-й ДИ - (1,017–3,67); $p = 0,044$) и комбинированной конечной точки, включающей повторные госпитализации по ОДСН и сердечно-сосудистая смертность в течение 1 года после выписки из стационара (ОР - 2,66 95%-й ДИ - (1,43–4,96); $p = 0,002$) [49].

В исследовании Советовой и др., опубликованном в 2024 году, тоже оценивались изменения внутривенозного кровотока по данным ультразвуковой доплерографии с целью поиска взаимосвязи изменений почечного кровотока с выраженностью венозного застоя, и развитием неблагоприятного прогноза у пациентов с ОДСН. Это было небольшое исследование, включившее 75 пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН. Всем пациентам оценивался почечный кровоток по протоколу VExUS, а после инициации внутривенной диуретической терапии через 1 час определялась концентрация натрия в моче. Нормальный почечный кровоток был выявлен у 53 % пациентов, бифазный – 28 %, монофазный – 19 % пациентов. У пациентов с монофазным внутривенозным кровотоком был выше риск развития ОПП, резистентности к диуретической терапии, отмечено снижение натрийуретического ответа и увеличение уровня внутригоспитальной смертности [50].

В патогенезе КРС важную роль играет нейрогормональная регуляция. Основными нейрогормональными механизмами в развитии КРС являются активация РААС, симпатoadреналовой систем, нарушение продукции аденозина и аргинин-вазопрессина. Активация этих систем приводит к

вазоконстрикции и, как следствие, нарушению почечной перфузии, увеличению постнагрузки, а также увеличению канальцевой реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах с целью поддержания объема плазмы, что в свою очередь ведет к увеличению застойных явлений. [36,32,51,52].

Имеют место и другие механизмы развития КРС у пациентов с СН, к которым можно отнести оксидативный стресс, наличие хронического воспаления, циркуляцию в крови ФНО- α (фактор некроза опухоли- α), ИЛ-1 (интерлейкин-1) и ИЛ-6 (интерлейкин-6).

Существенный вклад в патогенез КРС может вносить дефицит железа (ДЖ), как в сочетании с анемией, так и без. ДЖ часто встречается как при СН (30-50%), так и при ХБП (30-45%). При сочетании КРС и ДЖ описываются очень сложные патофизиологические связи, такие как снижение уровня эритропоэтина, активация РААС, системное воспаление и повышение уровня гепсидина. Эти механизмы усиливают анемию, тяжесть СН и ХБП и ухудшают исходы у пациентов [53,54].

ДЖ ассоциируется с более высоким риском госпитализаций по поводу СН. Частота развития ДЖ увеличивается с тяжестью как сердечной, так и почечной дисфункции [21,55].

1.2. Клинические биомаркеры кардиоренального синдрома

В настоящее время высокую важность имеет проблема своевременной диагностики КРС, выбора терапевтической стратегии и определение его прогностической значимости. Для ответа на эти и многие другие вопросы ведется поиск новых методов диагностики и лечения КРС.

В последнее десятилетие проведено и опубликовано много исследований по изучению различных биомаркеров КРС. Поскольку в развитие и прогрессирование КРС как правило включено несколько патогенетических механизмов, то изучаются биомаркеры, отражающие функцию клубочков

почек, канальцев, а также признаки системного воспаления и маркеры финальных стадий недостаточности функции почек, например, связанные с появлением уремических токсинов.

Высокую важность представляет определение стадии нарушения функции почек, для которой будет характерно появление тех или иных биомаркеров. Конечно, наибольшую значимость имеет ранняя диагностика начальных стадий нарушения функции почек, ввиду возможности наиболее ранней инициации необходимых терапевтических стратегий. Но не менее важной задачей является поиск новых маркеров, которые могли бы отражать в лучшей степени тяжесть нарушения функции почек и определять риски прогрессирования КРС [56,57].

К наиболее ранним и хорошо изученным таким маркерам относится уровень креатинина сыворотки с последующей оценкой СКФ. Креатинин сыворотки — это продукт распада креатинфосфата скелетных мышц. У этого маркера имеется ряд диагностических погрешностей при оценке СКФ расчетным методом. Например, связанных с параметрами мышечной массы пациентов, их пола, возраста, а также особенностями питания. Поэтому на сегодняшний день приоритет имеет определение уровня цистатина С в сыворотке крови. Цистатин С является ингибитором цистеиновой протеиназы, он почти не зависит от показателей веса пациента и уровня мышечной массы. Опубликовано немало исследований о сравнительной характеристике, преимуществах и недостатках цистатина С в сравнении с креатинином сыворотки. По результатам этих исследований можно судить о более высокой диагностической точности цистатина С, однако описан ряд факторов, влияющих на повышение этого маркера, таких как ожирение, воспаление, сопутствующая терапии глюкокортикостероидами и дисфункция щитовидной железы. Однако, использование этого маркера в рутинной клинической практике на сегодняшний день ограничено ввиду высокой стоимости [56,58,59,60].

По мере изучения новых патогенетических механизмов развития КРС появляются и новые биомаркеры нарушения функции почек. Требования к новым биомаркерам становятся выше, таким образом, появляющиеся биомаркеры должны отображать не только ухудшение, но и улучшение функции почек, что наиболее точно может отображать происходящие патофизиологические изменения [56].

Достаточно распространенным в клинической практике биомаркером является уровень альбумин/креатининового (А/К) соотношения в разовой порции мочи. Патофизиологических механизмов возникновения альбуминурии при КРС достаточно много, это наличие воспаления, повышенного давления в почечных клубочках, эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического поражения почечных артерий. В первую очередь основу составляет нарушение фильтрационного барьера почек, которое обусловлено повреждением эндотелия и канальцевых структур, а также наличием сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертония, сахарный диабет и ожирение. Эти изменения в функции почек запускают каскад событий, приводящих к системному воспалению и активации нейрогормональных путей, в частности, РААС, что приводит к повышенной задержке натрия и воды и как следствие к перегрузке объемом, тем самым способствуя возникновению и прогрессированию СН [56,47].

На сегодняшний день очень важное значение приобретает именно этот маркер, поскольку, имея относительно недорогую стоимость, уровень альбуминурии является фактором риска развития различных ССЗ и имеет неблагоприятное прогностическое значение у пациентов с СН.

Довольно интересен вклад альбуминурии при ОДСН в развитие неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза (повторных госпитализаций по ОДСН и смертей от всех причин) [61,62,63].

Несмотря на большое количество данных о неблагоприятном прогностическом значении альбуминурии при СН, причина этой взаимосвязи не до конца ясна, и требуются дополнительные исследования, уточняющие это.

Причина может быть связана с большей выраженностью персистирующего застоя, ухудшением функции почек или медикаментозной терапией [64].

Недавние исследования предполагают потенциальную связь между альбуминурией и степенью застоя у пациентов с острой СН [61]. Стоит учитывать, что альбуминурия может служить новым маркером застоя в этом контексте. Также появляются исследования о связи альбуминурии с застоем у пациентов со стабильным течением СН [47]. Следует отметить, что значительный процент пациентов имеет альбуминурию, при отсутствии сопутствующей АГ, СД или ХБП. Этот факт подчеркивает роль непосредственно СН и связанным с ней застоем, как при ОДСН, так и при стабильном ее течении [47,64].

В крупном международном исследовании, в которое включались пациенты с ухудшением симптомов СН, частота альбуминурии была 35 % и 10 % для альбуминурии уровней А2 и А3, соответственно [61]. Меньшая частота альбуминурии (19,9–32 %) отмечалась в исследованиях, в которые включали пациентов со стабильной СН [65], что вероятно указывает на большую степень повреждения почек при ОДСН. Однако в исследовании, Llàcer P. et al., 2024 года, которое считается крупнейшим регистром пациентов со стабильным течением СН, продемонстрирована более высокая распространенность альбуминурии, составляющая 40,5%. Интересно, что повышенная распространенность альбуминурии была отмечена у пациентов с СН с сохраненной ФВ [47]. Отечественные данные ограничены. Однако, в исследовании, которое включило пациентов со стабильной ишемической ХСН I-III функционального класса (n=116), частота альбуминурии тоже была значимо выше и составила практически 90% [66]. Во многих работах было выявлено, что у пациентов с более высокими уровнем альбуминурии была хуже функция почек [61,67]. Эта связь может указывать на активное повреждение почек при ОДСН вследствие снижения перфузии почки, активации нейрогуморальных систем, возникновении венозного застоя в почке и снижении реабсорбции альбумина в канальцах из-за их повреждения.

Имеется ряд работ, в которых была продемонстрирована связь альбуминурии у пациентов с СН с клиническими [68] и лабораторными [61] признаками застоя, в то время как данные о связи с инструментальными параметрами застоя в этой популяции ограничены. Так одно из недавно опубликованных исследований продемонстрировало связь уровня альбуминурии с венозным застоем. В это исследование включались пациенты с ОДСН с низкой ФВ, и авторами было показано, что альбуминурия выше у пациентов с почечным венозным застоем, более того, уровень альбуминурии снижался при успешной диуретической терапии и разрешении застоя [69].

1.3. Прогностическая роль ОПП и ОБП в развитии и прогрессии ХБП.

События в рамках кардиоренального синдрома, не смотря на общность патофизиологических механизмов, лежащих в его основе, могут развиваться по различным клиническим сценариям, приводя к развитию ХСН, цереброваскулярной болезни, ХБП и смерти, как правило, вследствие сердечно-сосудистых катастроф. На сегодняшний день важной задачей является улучшение кардионефропротективной стратегии, в основе которой лежит изучение факторов риска развития и прогрессирования заболеваний сердца и почек, поиск предикторов неблагоприятных исходов [70].

Понятие нарушение функции почек включает в себя ОПП, ОБП и ХБП. Критерии постановки диагноза и взаимосвязь этих трех состояний, так называемый «почечный континуум», очень широко обсуждаются. Но также как и в понятии кардиоренального континуума так и в почечном континууме нет четкого понимания о причинно-следственных связях [27,71].

Прогностическая роль ОПП

Согласно рекомендациям KDIGO 2012, ОПП определяется как повышение уровня креатинина сыворотки крови более 50% в течение 7 дней или повышение креатинина на 0,3 мг/дл и более в течение 2 дней или наличие олигурии в течение 4 часов и более [72].

В исследовании Thanapongsatorn P, и др. 2024 года частота возникновения ОПП при ОСН составляла 62,4%, в систематическом обзоре и метаанализе Vandenberghe W и др., который включал 64 различных исследования, 509 766 пациентов, частота ОПП при ОСН в среднем была на уровне 47%.

Европейское общество кардиологов [73] предлагает выделять истинное ОПП при ОДСН, которое вызвано венозным застоем, и «псевдо-ОПП», вызванное функциональным снижением рСКФ. В статье Thanapongsatorn P, и др. 2024 года авторы предлагают использовать новый термин, такой как псевдо-КРС [73].

Выявление псевдо-ОПП или псевдо-КРС необходимо ввиду существенных различий в патофизиологических механизмах и долгосрочном прогнозе [74]. В пост-анализе исследований EVEREST [28] и PROTECT [75], и в исследовании Thanapongsatorn P, и др. 2024 было показано, что острое снижение СКФ при ОСН сочетается с неблагоприятным прогнозом только в том случае, если имеются признаки застоя при оценке функции почек [74].

Таким образом, по данным этих исследований, ОПП во время ОСН связано с удлинением госпитализации, краткосрочным и отдаленным неблагоприятным прогнозом и ускоренным прогрессированием хронической болезни почек. Однако современные данные свидетельствуют о том, что прогностическое значение ОПП при ОСН определяется не повышением уровня креатинина в сыворотке крови как таковым, а скорее лежащим в его основе патофизиологическим механизмом. В то время как повышение уровня креатинина в сыворотке крови вследствие гемоконцентрации, обусловленной адекватной диуретической и болезнь-модифицирующей терапией, как правило, происходит позже и не предопределяет неблагоприятный прогноз. Поэтому дифференциальная диагностика истинного структурного ОПП от гемодинамического псевдо-ОПП является важной клинической задачей, часто заставляя врачей рассматривать возможность уменьшения дозы

диуретической терапии тем самым проводя неэффективное лечение застоя и непреднамеренно ухудшая долгосрочные исходы у таких пациентов.

В исследовании Thanapongsatorn P, и др. 2024 авторы определяют время повышения уровня сывороточного креатинина как маркера для дифференциальной диагностики. В частности, у пациентов с истинным ОПП, диагноз ОПП устанавливался уже при поступлении в стационар и уровень креатинина сыворотки достигал пика на второй день госпитализации, в то время как у пациентов с псевдо-ОПП диагноз ОПП обычно устанавливался не сразу и пиковые уровни креатинина выявлялись приблизительно на четвертый день госпитализации [74].

Недавний ретроспективный анализ исследования EVEREST подчеркивает, что применение диуретической терапии и устранение застоя на фоне нарастания уровня сывороточного креатинина на фоне ОЧН не увеличивает риск неблагоприятных исходов со стороны почек у пациентов с сердечной недостаточностью [28].

Несмотря на данные многочисленных исследований, указывающих на то, что возникновение ОПП и острого снижения рСКФ на фоне высокоинтенсивной терапии ОДЧН имеет лучшую долгосрочную выживаемость, присутствует определенное беспокойство касательно функции почек и возникновения и/или прогрессирования ХБП после ОДЧН, сопровождающейся ухудшением функции почек [74].

Процесс развития ХБП после ОПП многофакторный, включающий гемодинамические нарушения, протеинурию, оксидативный стресс, метаболические нарушения, воспаление и гипоксию [8].

При ОПП имеет место длительный процесс восстановления функции почек. Согласно рекомендациям KDIGO, процесс восстановления, называющийся острой болезнью почек, должен длиться до 3 месяцев. Однако по данным многих клинических исследований этот процесс может быть более длительным и характеризоваться дальнейшим ухудшением функции почек, переходом в ХБП или прогрессированием ХБП [76,11].

Есть работы, показывающие, что, уровень альбуминурии, после перенесенного ОПП является самостоятельным фактором риска развития и прогрессирования ХБП [77].

ОДСН и гемодинамические нарушения, как известно, могут быть самостоятельным фактором риска развития ХБП после ОПП.

Пациенты с ОПП, возникшим на фоне ОДСН, являются наиболее уязвимой группой и данных о темпах прогрессии нарушения функции почек у этой группы пациентов недостаточно. Поэтому представляется важным оценить не только долгосрочный сердечно-сосудистый, но и почечный прогнозы в этой группе пациентов.

Существует множество исследований, подтверждающих высокую внутригоспитальную летальность у пациентов с ОПП и ОДСН [78,79,80,81].

В исследованиях отмечается неблагоприятный краткосрочный прогноз, более высокая 28-дневная смертность и более высокая продолжительность госпитализации, связанные с ОПП при ОСН [82]. Недавно были опубликованы крупные исследования, результаты которых говорят о неблагоприятном долгосрочной прогнозе у пациентов с ОПП, увеличении смертности и сердечно-сосудистых событий, а также развитии ХБП и ее прогрессировании [83,84]. Однако эти работы проводились в основном на группе пациентов со стабильным течением СН.

Важным параметром, отражающимся на дальнейшем прогнозе, может являться и тяжесть нарушения функции почек во время госпитализации. В исследовании Rubin S и др. 2019 года оценивалась долгосрочная заболеваемость ХБП стадий 3-5 в течение 3 лет после перенесенного ОПП. Были включены 232 пациента с ОПП стадии 1,2,3, выделяли группы в зависимости от тяжести ОПП во время госпитализации. У 112 пациентов наблюдалось нетяжелое ОПП (стадии 1,2 KDIGO), а тяжелое ОПП — у 120 (стадия 3 KDIGO).

В группе нетяжелого ОПП 63% составляли мужчины, средний возраст 62 ± 16 лет, смертность составила 55%. В конце периода наблюдения частота

ХБП составила 22%. В группе нетяжелого ОПП, имелась тенденция к значительному снижению частоты ХБП, чем в группе тяжелого ОПП (44%, $p = 0,052$).

Развитие ХБП через три года после перенесенного нетяжелого ОПП несмотря на то, что оно встречается реже, чем после тяжелого ОПП, является частым явлением, что обуславливает необходимость длительного наблюдения за пациентами вне зависимости от тяжести ОПП [9].

Таким образом, после перенесенного ОПП может иметь место дальнейшее ухудшение функции почек, с переходом в ОБП, ХБП и прогрессированием ХБП [36,37].

Известно, что быстрое снижение СКФ у пациентов с ХБП, независимо от исходных значений СКФ, связано с худшими клиническими исходами по сравнению с небыстрым снижением СКФ [85, 86]. В недавно опубликованном исследовании Heerspink H. et al за 2 года наблюдения быстрое снижение СКФ наблюдалось у 13,7% ($n = 110\ 494$) пациентов [87].

На сегодняшний день одной из важнейших задач является выявление клинико-ассоциированных состояний, связанных с быстрым снижением СКФ. По результатам имеющихся исследований, снижение СКФ имеет связь с более старшим возрастом пациентов, наличием сопутствующих заболеваний, таких как СД и артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, анемия, различными генетическими мутациями, наличием протеинурии, а также уровнем имеющейся СКФ и наличием в анамнезе эпизодов снижения СКФ [85, 86, 88, 89].

Прогностическая роль ОБП

КРС 1-го типа определяется как наличие ОПП при ОДСН. Недавно было предложено более широкое определение КРС 1-го типа, включающее отсутствие улучшения симптомов СН и сопутствующее ОПП [74].

В понятие острое снижение рСКФ (расчетная скорость клубочковой фильтрации) относятся как ОПП, так и ОБП. Согласно рекомендациям KDIGO, ОБП определяется как ОПП или СКФ <60 мл/мин или снижение СКФ на 35% и более по сравнению с базовым уровнем креатинина или повышение креатинина на 50% и более по сравнению с базовым уровнем креатинина продолжительностью <3 месяцев. Также для диагностики ОБП помимо вышеописанных функциональных критериев используются еще и критерии структурных изменений в почках, это такие маркеры повреждения почек, как альбуминурия, гематурия и пиурия.

Очень часто при госпитализации пациента не представляется возможным дифференцировать ОПП от ОБП из-за ограничения данных о продолжительности повышения креатинина до госпитализации. В клинической практике, как правило, такое повышение определяется как ОПП.

Согласительная конференция нефрологов в 2020 году в результате пересмотра определения ОБП рекомендует исключить из определения ОПП, определяя место ОПП, как отдельной нозологической единице [12].

Распространенность ОБП крайне высока. Однако, ОБП редко диагностируется в связи со сложностью ее определения и сложностью дифференциальной диагностики с ОПП, и ХБП.

Существует ограниченное количество исследований о прогрессировании ОПП и перетекании в ОБП.

Нет консенсусных определений для оценки восстановления функции почек после ОПП и ОБП. В исследовании Sawhney S, и др. 2024 восстановление функции почек основывается на разрешении ОПП/ОБП и последующем измерении креатинина ниже $1,2\times$ исходного уровня [29].

В исследовании Wang H, и др. 2022 года, целями которого было установить факторы, способствующие раннему разрешению ОПП и восстановлению функции почек, факторы, способствующие прогрессированию ОПП в ОБП, а также факторы риска, связанные с отсутствием восстановления, и связь между сроками восстановления и неблагоприятными исходами. В исследование было включено 56 906 пациентов, у которых был хотя бы один эпизод ОПП, из которых у 33% развилась ОБП. Из тех, у кого развилась ОБП, 27% разрешили ее через 90 дней после постановки диагноза ОПП. Факторы риска ОБП включали: нарастающую тяжесть ОПП, онкологическое заболевание в анамнезе, наличие СН и терапию петлевыми диуретиками. По сравнению с ранним восстановлением после ОПП, прогрессирование ОБП было связано с повышенным риском смертности в течение 1 года и развитием ХБП de novo (ОШ = 1,20, 95% ДИ 1,13–1,26 и ОШ = 2,21, 95% ДИ 1,91–2,57 соответственно).

Полученные результаты подчеркивают важность ранней диагностики и лечения ОПП с целью предотвращения прогрессирования в ОБП и развития долгосрочных неблагоприятных исходов [90].

Наличие взаимосвязи ОБП с развитием неблагоприятного исхода продемонстрирована в нескольких исследованиях. Так, в исследовании Matsuura R и др. 2020 была продемонстрирована связь ОБП с краткосрочным (90 дней) [91], а в исследовании Chen JJ 2022 года с долгосрочным (5 лет) [10] риском смерти и нежелательных явлений со стороны почек.

Целью исследования Matsuura R и др. 2020 было выяснение клинического течения ОБП после проведенного кардиохирургического вмешательства. Коллективом авторов оценивалась связь ОБП с 90-дневной смертностью и снижением СКФ на 50% в течение 2 лет по сравнению со СКФ через 90 дней. ОБП определялась как повышение уровня креатинина в сыворотке крови по крайней мере в 1,5 раза от исходного уровня в течение >7 дней после поступления в реанимационное отделение. Всего было

проанализировано 3605 пациентов, перенесших операцию на сердце, из них 403 пациента (11,2%) имели ОБП. Многофакторный анализ показал, что скорректированное отношение шансов ОБП для 90-дневной смертности составило 63,0 (95% ДИ, 27,9–180,6). Кроме того, скорректированное ОШ ОБП для 50% снижения СКФ составило 3,56 (95% ДИ, 2,24–5,57) среди выживших в больнице. Таким образом в исследовании было показано, что ОБП после кардиохирургического вмешательства была связана с более высокой смертностью в течение 90 дней и снижением функции почек после выписки из больницы [91].

В исследовании Andonovic M и др. 2022 года [92] у 25% пациентов, госпитализированных в отделение реанимации с ОПП, развивалась ОБП. Риск развития ОБП был связан с мужским полом, более низкими значениями базовой СКФ и наличием сепсиса. У пациентов этих групп были более высокие показатели госпитальной смертности и неблагоприятный почечный прогноз после выписки из стационара в течение долгосрочного наблюдения. Эти данные подчеркивает важность выявления ОБП, особенно в группах высокого риска, и важность долгосрочного наблюдения за функцией почек у этих пациентов.

В этом исследовании мужской пол выявлялся как один из значимых факторов риска ОБП, что может быть связано с влиянием половых гормонов на различные клеточные процессы, участвующие в развитии ОБП.

Госпитализация из-за сепсиса также была значимым фактором. Сепсис был связан с ОБП у одной трети пациентов. Эти данные свидетельствуют о том, что перенесенная системная инфекция является важным фактором для формирования ОБП.

Другая наблюдаемая связь между сниженной исходной СКФ и повышенным риском ОБП, вероятно, является представлением связи между фоновой ХБП и риском последующей ОБП. Тубулоинтерстициальная патология и измененная клеточная сигнализация в клетках почечных канальцев, которые преобладают при ХБП, вероятно, вносят значительный

вклад в продолжительность ОПП. Анализ результатов этого исследования демонстрирует, что ОБП ассоциируется с более высокой госпитальной смертностью, чем ОПП. Авторы отмечают, что в получении такого результата важное значение имеет исключение пациентов не восстановивших функцию почек и умерших до 7 дня наблюдения, однако их включение в группу ОПП, вероятно, сместит смертность в сторону этой группы пациентов, у которых могла развиваться ОБП.

Также по результатам исследования отмечалась тенденция к более худшей долгосрочной выживаемости в группе ОБП по сравнению с ОПП. Пациенты с ОБП имеют значительно более высокий риск неблагоприятных событий со стороны почек, чем пациенты с ОПП.

Таким образом, в этом исследовании мужской пол, госпитализация из-за сепсиса и более низкая исходная СКФ в значительной степени связаны с прогрессированием ОБП. Показатели госпитальной смертности у пациентов с ОБП значительно выше, чем у пациентов с более коротким нарушением функции почек. Кроме того, прогрессирование ОБП является независимым фактором риска для развития неблагоприятных событий со стороны почек.

Долгосрочная выживаемость была ниже у пациентов с ОБП, но статистически значимо не отличалась от пациентов с ОПП.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в этой области, необходимо изучить связь ОБП с долгосрочной выживаемостью и неблагоприятными событиями со стороны почек, [92].

В исследовании Chen JJ 2022 проанализировано влияние ОБП на долгосрочный прогноз в течение 5 лет наблюдения, конечными точками были общая смертность, госпитализации по поводу СН и нежелательные явления со стороны почек. Было включено 7519 пациентов, госпитализированных с ОДСН. Критериями исключения стали возраст моложе 18 лет, терминальная стадия ХБП, также исключались пациенты, находящиеся на гемодиализе или экстракорпоральной мембранной оксигенации [10].

ОБП определялась как персистирование ОПП ≥ 7 дней после события, инициирующего ОПП. Определялась стадия ОБП по уровню креатинина: исходный уровень креатинина сравнивался с уровнем креатинина, ближайшим к 90 дню после госпитализации. При стадии ОБП 1 уровень креатинина сыворотки составлял 1,5-1,9 раз выше исходного, при стадии ОБП 2 уровень креатинина сыворотки был выше исходного в 2-2,9 раза, при стадии ОБП 3 уровень креатинина сыворотки крови был выше исходного в 3 и более раза, а также повышение креатинина сыворотки на $\geq 4,0$ мг/дл или нахождение на заместительной почечной терапии в течение 8–90 дней.

В этом исследовании частота развития ОПП после ОДСН составила 9%, ОБП 21%, при этом почти у 40% пациентов, развивших ОПП во время госпитализации, в последствии развилась ОБП, тогда как почти у 20% пациентов без эпизода ОПП впоследствии развилась ОБП. Прогностическая значимость 0,726 (95% ДИ: 0,712–0,740) для ОБП любой стадии и 0,807 (95% ДИ: 0,793–0,821) суммарно для ОБП 3 стадии и смерти. Статистически значимой оказалась связь ОБП с более высокими рисками смерти от всех причин, нежелательными явлениями со стороны почек и госпитализациями по поводу СН в течение 5 лет наблюдения ($P < 0,001$) [10].

В исследовании Sawhney S, и др. 2024 года продемонстрировано, что ОБП связана с высокой смертностью и характеризуется отсутствием восстановления функции почек в течение года после выписки. ОБП, охватывающая интервал до 90 дней, представляла собой такую же прогностическую значимость, как и ОПП, это касается и смертности, и восстановления функции почек в течение периода наблюдения [29].

В этом исследовании проанализированы данные 464 868 пациентов, медиана возраста составляла 67–75 лет. Восстановление функции почек основывалось на разрешении ОПП/ОБП и последующем снижении креатинина до уровня, рассчитанного по формуле: $1,2 \times$ базовый креатинин сыворотки. Проводилась оценка связи между восстановлением функции почек и смертностью в течение 1 года. Последующие траектории функции почек

строились на основе абсолютных и относительных изменений (по сравнению с исходным уровнем) с даты начала ОБП до пикового уровня креатинина в сыворотке (и соответствующей рСКФ) в течение 7 дней, а также последних зарегистрированных измерений на 14, 90 и 365 день после начала ОБП.

Через 1 год результаты смертности были согласованы между когортами, для изменений креатинина в течение 48 ч, 7 дней, 90 дней и 365 дней для восстановления функции почек 40% (34%–45%), 40% (34%–46%), 37% (31%–42%) и 22% (16%–29%) соответственно, и не восстановления функции почек 19% (15%–23%), 30% (24%–35%), 25% (21%–29%) и 37% (30%–43%) соответственно. Пожилой возраст и мужской пол являлись факторами риска смертности в течение года, а молодой возраст, женский пол и СД являлись факторами риска не восстановления функции почек.

ОБП имеет сходное прогностическое значение с ОПП и охватывает больше пациентов. Исходы, связанные с ОБП, различаются в зависимости от возраста, пола и сопутствующих заболеваний. Таким образом, большую вероятность смерти имеют пожилые мужчины, а молодые женщины имеют меньшую вероятность выздоровления [29].

Таким образом ОБП приобретает важнейшее значение для клиницистов с позиции ее диагностики, определения терапевтических стратегий и их модернизации. Неизученными остаются такие вопросы как влияние оптимальной медикаментозной терапии на динамику функции почек у пациентов с СН. Поскольку взаимосвязи между СН и функцией почек очень сложные и до конца не изучены. Компенсаторные механизмы, возникающие при сердечной недостаточности, наличие застойных явлений, а также проведение медикаментозной терапии так или иначе влияют на функцию почек. И наоборот, снижение функции почек часто приводит к снижению титрации или отмене базовой медикаментозной терапии [93,94,95].

Таким образом, нам открывается совершенно новый взгляд на проблему ОБП и ОПП, поэтому не вызывает сомнений необходимость дальнейшего изучения и проведения работы по уточнению использования этих

определений. Очень важное значение имеет определение прогностической роли ОПП и ОБП, в частности, мало исследований, в которых был охарактеризован прогноз восстановления функции почек после ОПП и ОБП. На сегодняшний день нет единого определения для оценки восстановления функции почек после ОПП и ОБП, а также нет понимания о восстановлении функции почек в зависимости от популяции и клинических подгрупп.

Определение прогностического значения может играть ключевую роль для определения группы пациентов с более неблагоприятным прогнозом и необходимости привлечь внимание к наиболее уязвимой группе пациентов, с целью разработки и формирования новых прикладных стратегий исходя из основных факторов риска и патофизиологических механизмов.

1.4. Роль дефицита железа в патогенезе СН и ХБП.

Прогностическое значение ДЖ.

Сочетание анемии и ХБП достаточно хорошо изучено у пациентов с СН, однако вклад ДЖ в этом сложном патофизиологическом взаимодействии неизвестен.

Хотя патофизиологические механизмы, вызывающие анемию, многофакторны, ДЖ является наиболее распространенной причиной анемии при СН. Однако у большинства пациентов с ДЖ нет сопутствующей анемии, что указывает на то, что эти два состояния не обязательно сосуществуют.

Распространенность ДЖ высока как при СН (30-50%) [16,96], так и при ХБП (30-45%) [17,97]. Частота развития дефицита железа увеличивается с тяжестью как сердечной, так и почечной дисфункции. (Gianluigi Savarese, 2022). Однако, данных о частоте встречаемости ДЖ при кардиоренальном синдроме недостаточно. При кардиоренальном синдроме происходит ряд сложных патофизиологических процессов, приводящих к развитию ДЖ, которые связаны с развитием воспаления и активацией гепсидина, блокирующего всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и выход его из макрофагов [98].

Прогностическая значимость ДЖ также определена как неблагоприятная, есть данные об ассоциации ДЖ с более высоким риском госпитализаций по поводу СН [19, 21].

Данные об ассоциации ДЖ с неблагоприятным почечным прогнозом при кардиоренальном синдроме ограничены.

1.5. Функция почек и терапевтические стратегии лечения сердечной недостаточности.

Данных о влиянии базовой медикаментозной терапии СН на функциональное состояние почек и сердечно-сосудистые исходы недостаточно. По данным недавно опубликованных результатов исследования STRONG-HF стратегия интенсивного лечения, заключающаяся в быстром повышении доз рекомендованных препаратов в сочетании с тщательным наблюдением после ОДСН, уменьшает симптомы, улучшает качество жизни и снижает риск 180-дневной смерти от всех причин или повторной госпитализации по поводу СН по сравнению с обычным лечением [99].

В подгрупповом анализе исследования STRONG-HF, Ter Maaten JM и др. 2023 года, в котором была проанализирована связь между изменениями функции почек и быстрой титрацией доз рекомендуемой медикаментозной терапии (GDMT) в соответствии со стратегией высокоинтенсивной терапии - у 1078 пациентов, госпитализированных с ОСН/ОДСН, которые были рандомизированы в группы в соответствии со стратегией интенсификации терапии. Группа высокоинтенсивной терапии (n = 542) и группа обычной терапии (n = 536). Критериями включения являлись: уровень NT-proBNP перед выпиской более 1500 пг/мл и снижение >30% по сравнению с уровнем при поступлении. Критериями исключения были: систолическое артериальное давление (САД) <100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) <60/мин, СКФ <30 мл/мин/1,73м² (MDRD), калий сыворотки крови > 5 ммоль/л. При поступлении, при выписке (в момент рандомизации) и через 90 дней после выписки проводилось физическое и лабораторное обследование. В

группе интенсивной титрации пациенты дополнительно наблюдались через 1, 2, 3, 6 недель после выписки. Функция почек оценивалась через 12 месяцев после выписки. Уровень застоя оценивался клинически (ортопноэ, периферические отеки, хрипы в легких и набухание яремных вен) и лабораторно (NT-proBNP), тяжесть СН была оценена по классу NYHA. Функция почек оценивалась по уровню креатинина сыворотки, рСКФ. В группе интенсивной терапии при выписке все базовые препараты СН (иАПФ/АРА/АРНИ, БАБ, АМКР) назначались в половинной от максимальной дозировки, через 2 недели назначались максимальные дозы препаратов. Ограничениями для дальнейшей титрации доз базисной терапии СН считали: САД < 95 мм рт.ст., ЧСС < 55/мин для БАБ, СКФ < 30 мл/мин/1,73м² для иРААС, калий крови > 5 ммоль/л для иРААС, повышение NT-proBNP > 10% от уровня при выписке для БАБ. Оптимальность терапии СН оценивалась по модифицированной шкале GDMT SCORE 2022 [26].

Изучалась связь с клиническими характеристиками и результатами снижения рСКФ на 1-й неделе, определяемой как снижение на $\geq 15\%$ от исходного уровня. Пациенты в группе обычной терапии были осмотрены на 90-й день. Эффект лечения в группе интенсивной терапии по сравнению с обычной терапией не зависел от исходного уровня СКФ ($p = 0,4809$). Снижение СКФ в течение 1 недели наблюдалось у 77 (15,5%) пациентов и было связано с признаками застоя ($p = 0,004$) и более высоким классом по NYHA при соответствующем визите. После снижения рСКФ на 1 неделе, более низкие средние оптимальные дозы GDMT были назначены во время последующего наблюдения ($p = 0,0210$) и имело место меньшее снижение NT-proBNP ($p = 0,0003$). Частота повторных госпитализаций или смерти от СН на 180 день составила 12,3% при отсутствии снижения рСКФ против 18,5% при снижении рСКФ ($p = 0,2274$), а повторные госпитализации от СН составили 7,8% против 16,6% ($p = 0,0496$).

В анализе STRONG-HF было показано что назначение интенсивной терапии снижает 180-дневную повторную госпитализацию или смерть от СН

независимо от исходной СКФ. Раннее снижение СКФ во время быстрого титрования доз GDMT имеет связь с наличием более выраженных застойных явлений [26].

Пациенты с СН и нарушением функции почек (ХБП) находятся в группе высокого риска неблагоприятных исходов. Однако, снижение функции почек является одним из значимых факторов, влияющих на выбор медикаментозной терапии СН, ее оптимальности. Тем не менее, эти пациенты реже получают оптимальную терапию по поводу СН. В этом исследовании скорость снижения СКФ у пациентов с СН сходна с усредненной скоростью прогрессии ХБП у пациентов с впервые установленным диагнозом ХБП [87].

На сегодняшний день можно выделить несколько направлений вопросов, касающихся функционального состояния почек у пациентов с СН, принимающих оптимальную медикаментозную терапию. К ним можно отнести: псевдоухудшение, раннее снижение СКФ после начала оптимизации терапии, вклад оптимальной терапии СН в долгосрочный прогноз функционального состояния почек, вопросы безопасности терапии и ее эффективности, а также профилактики развития кардиоренального синдрома.

Недостаточно исследований, изучающих долгосрочную траекторию изменения функции почек у пациентов с СН. Важность этих данных представляется в возможности лучше изучить краткосрочную динамику СКФ и оценить ее влияние на долгосрочный прогноз, что позволит избежать необоснованной отмены нейрогуморальных или диуретических препаратов.

В исследовании Janse RJ 2022 года определена ассоциация более тяжелой стадии ХБП с более низкой частотой назначения иАПФ/БРА/АРНИ и АМКР как в отдельности, так и в составе тройной терапии. Отмечалась меньшая приверженность к терапии и большая частота отмены препаратов у пациентов с ХБП. Таким образом, по данным этого анализа пациенты в отсутствии абсолютных противопоказаний к назначению препаратов базисной терапии СН реже получают рекомендованную терапию [100].

В целом, сегодня придается ведущее значение назначению оптимальной болезнь-модифицирующей терапии при СН, в том числе и пациентам с разными вариантами нарушения функции почек (ОПП, ОБП, ХБП).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа представляет проспективное наблюдательное исследование, направленное на изучение распространенности, основных факторов риска и прогностического значения различных типов функционального состояния почек в течение года наблюдения у пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН.

2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Исследование выполнено в «Центре сердечной недостаточности» на базе кардиологического и кардиореанимационного отделений Университетской клинической больницы имени В.В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» г. Москвы в период с октября 2022 г. по июль 2024 г.

В исследование включались пациенты с ХСН II –IV функционального класса по NYHA, старше 18 лет, подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании и имеющие данные об уровне креатинина сыворотки крови за 3 месяца до включения в исследование.

Исключались пациенты с ХБП стадии 4 и 5, получающие заместительную почечную терапию, острым коронарным синдромом, злокачественными новообразованиями в период активного противоопухолевого лечения, аутоиммунными заболеваниями, отечным синдромом иной этиологии, острым гепатитом с повышением трансаминаз >5 верхних границ нормы, желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, маломобильные пациенты, с терминальной СН, получавшие терапию вазопрессорами, пациенты с тяжелым клиническим статусом, обуславливающим невозможность дальнейшего амбулаторного наблюдения после выписки из стационара, пациенты с признаками обструктивной нефропатии и первичными заболеваниями почек.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

В исследование было включено 108 пациентов, госпитализированных с ОДХСН. Диагноз ХСН и ОДХСН устанавливался согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ от 2020 года на основании общепринятых критериев.

Функциональный класс (ФК) СН по NYHA определяли в соответствии с пройденной дистанцией в тесте шестиминутной ходьбы.

Все пациенты проходили комплексное обследование в центре СН на базе кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика РАН В. С. Моисеева при поступлении, при выписке из стационара, а также в ходе амбулаторного наблюдения через 3, 6, 12 месяцев после выписки.

Все пациенты перед проведением процедур исследования подписали информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

На всех визитах проводился опрос, стандартный физический осмотр, определялся уровень NTproBNP, уровень соотношения альбумина к креатинину в моче, общий и биохимический анализы крови. Были проведены инструментальные исследования: эхокардиография, ультразвуковое исследование легких, оценен венозный застой по данным ультразвукового исследования по протоколу VExUS.

На амбулаторном визите через 3 месяца после выписки из стационара выполнялась оценка статуса железа. Всем пациентам был выполнен биохимический анализ крови (сывороточное железо, ферритин, трансферрин, КНТЖ).

В Таблице 1 представлены основные клинико-демографические характеристики включенных пациентов.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=108)

Параметр	Значение
Пол, муж, n (%)	64 (59,8)
Возраст, годы, Me (IQR)	71 (61;75)
ФВ, %, Me (IQR)	46 (36;54)
ФВ <40%, n (%)	44 (40,7)
АГ, n (%)	99 (91,6)
ИБС, n (%)	55 (50,9)
СД 2, n (%)	38 (35,2)
ФП, n (%)	64 (59,3)
Анемия, n (%)	45 (41,6)
ХБП, n (%)	28 (25,9)

Примечание: АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ФВ– фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклиническое обследование

У всех пациентов были оценены данные физического обследования, лабораторные и инструментальные параметры при поступлении и при выписке из стационара, а также на амбулаторных визитах через 3, 6 и 12 месяцев после выписки.

Проводилось стандартное общеклиническое обследование: сбор анамнеза, физическое обследование. Клиническая оценка степени застойных явлений проводилась по шкале ШОКС (в модификации Мареева В. Ю.)

В таблице 2 представлены основные симптомы, отмечающиеся у включенных пациентов при поступлении в стационар и при выписке.

Таблица 2 – Симптомы СН, выявляемые у пациентов с ОДХСН при поступлении и выписке (n=108)

Параметр	Значение
Поступление	
Одышка при нагрузке, n (%)	78 (72,2)
Одышка в покое, n (%)	27 (25,0)
Хрипы в легких, n (%)	83 (76,8)
Ортопноэ, n (%)	66 (61,1)
Гепатомегалия, n (%)	73 (67,6)
Набухание яремных вен, n (%)	54 (50,0)
Периферические отеки, n (%)	95 (87,9)
Гидроторакс, n (%)	27 (25,0)
Асцит, n (%)	21 (19,4)
ШОКС, баллы, Me (IQR)	7 (5; 9)
Выписка	
Одышка при нагрузке, n (%)	70 (64,8)
Одышка в покое, n (%)	0 (0,0)
Хрипы в легких, n (%)	26 (24,1)
Ортопноэ, n (%)	28 (25,9)
Гепатомегалия, n (%)	28 (25,9)
Набухание яремных вен, n (%)	23 (21,3)

Периферические отеки, n (%)	40 (37,0)
Гидроторакс, n (%)	12 (11,1)
Асцит, n (%)	11 (10,2)
ШОКС, баллы, Me (IQR)	4 (2; 5)

Примечание: ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациента с сердечной недостаточностью, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Для исследования основных гемодинамических параметров был использован автоматический тонометр OMRON M3 Expert. Данные параметров гемодинамики представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Основные показатели гемодинамики у пациентов с ОДХСН при поступлении и при выписке (n=108)

Параметр	Значение
Поступление	
САД, мм.рт.ст. Me (IQR)	124 (114; 144)
ДАД, мм.рт.ст. Me (IQR)	70 (61; 81)
ЧСС, Me (IQR)	83,5 (68; 100)
SpO ₂ , Me (IQR)	94 (93; 95)
Выписка	
САД, мм.рт.ст., Me (IQR)	119 (115; 122)
ДАД, мм.рт.ст., Me (IQR)	66 (60; 72)
ЧСС, Me (IQR)	78 (68; 89)
SpO ₂ , Me (IQR)	96 (94; 98)

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, SpO₂ – уровень насыщения кислородом артериальной крови, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

2.2.2. Лабораторное обследование

Всем участникам исследования проведено комплексное обследование, включающее клинический анализ крови (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели клинического анализа крови у пациентов с ОДХСН при поступлении (n=108)

Параметр	Значение
Гемоглобин, г/л, M±SD	126,4 ± 24,8
Гематокрит, %, M±SD	40 ±13
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (IQR)	209 (169,5; 254)
Лейкоциты, 10 ¹² /л, Me (IQR)	7,6 (6; 9)
Нейтрофилы абс., 10 ⁹ /л, Me (IQR)	5,4 (3,95; 6,8)
Лимфоциты абс., 10 ⁹ /л, Me (IQR)	1,5 (1,04; 1,9)
Эритроциты, 10 ¹² /л, Me (IQR)	4,4 (3,9; 4,9)

Примечание: M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Всем пациентам был выполнен биохимический анализ крови при поступлении в стационар. Для динамической оценки степени застойных явлений на каждом визите определялся уровень NTproBNP методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест-систем NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (Россия, ЗАО “Вектор-Бест”) (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели биохимического анализа крови у пациентов с ОДХСН при поступлении (n=180)

Параметр	Значение
Мочевина, ммоль/л, Me (IQR)	7,6 (6,3; 10,4)
Мочевая кислота, ммоль/л, M ± SD	427,4 ± 148,1
Натрий, ммоль/л, Me (IQR)	142 (139,9; 143,5)
Калий, ммоль/л, M ± SD	4,3 ± 0,5
Общий билирубин, мкмоль/л, Me (IQR)	17,9 (12,3; 25,2)
Прямой билирубин, мкмоль/л, Me (IQR)	4,3 (2,6; 8,3)

АЛТ, Е/л, Ме (IQR)	21,5 (15,4; 35,2)
АСТ, Е/л, Ме (IQR)	25,9 (20; 34,8)
Щелочная фосфатаза, Е/л, Ме (IQR)	91,67 (74,4;130,3)
Общий белок, г/л, Ме (IQR)	66,3 (61,2; 69,73)
СРБ, мг/л, Ме (IQR)	9,5 (5,42; 24,08)
Глюкоза, ммоль/л, Ме (IQR)	6 (5,1; 7,6)
Холестерин, ммоль/л, Ме (IQR)	3,73 (3,15; 4,67)
Триглицериды, ммоль/л, Ме (IQR)	1,01 (0,83; 1,35)
ЛПВП, ммоль/л, Ме (IQR)	0,98 (0,77; 1,23)
ЛПНП, ммоль/л, Ме (IQR)	2,26 (1,79; 2,95)
NTproBNP пг/мл (поступление), Ме (IQR)	1287 (533; 2517)
NTproBNP пг/мл (выписка), Ме (IQR)	1136 (424,5; 1789)

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ –аспартатаминотрансфераза, ЛПВП– липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СРБ – С-реактивный белок, NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, М – среднее арифметическое значение, SD –стандартное отклонение, Ме – медиана, IQR – межквартильный интервал.

2.2.3. Инструментальная диагностика

Все пациенты проходили комплексное обследование в центре сердечной недостаточности на базе кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика РАН В. С. Моисеева при поступлении, при выписке из стационара. Пациенты, включенные в амбулаторное наблюдение, обследовались дополнительно через 3, 6, 12 месяцев после выписи.

На всех визитах были проведены инструментальные исследования: эхокардиография, ультразвуковое исследование легких, оценен венозный застой по данным ультразвукового исследования по протоколу VExUS (аппарат Philips epiq7).

При проведении эхокардиографии оценивались параметры ФВ по Симпсону.

Для выявления признаков легочного застоя проводилось УЗИ легких по протоколу BLUE в 8 точках.

Ультразвуковая оценка венозного застоя проводилась по протоколу VExUS, с оценкой диаметра нижней полой вены, формы кровотоков печеночных, портальной и междолевых вен почек в режиме импульсно-волновой доплерографии. Исследование доплеровских кривых проводилось на выдохе с одновременной регистрацией ЭКГ на мониторе УЗ-аппарата.

При диаметре НПВ $\geq 2,0$ см, согласно протоколу VExUS, последовательно оценивали форму кровотока портальной, печеночных и почечных вен. Для доплерографии печеночных вен в норме систолическая фаза была большей амплитуды, чем диастолическая фаза ($S > D$). При доплерографии воротной вены рассчитывали индекс пульсации по формуле $\text{индекс пульсации} = [(V_{\max} - V_{\min}) * 100\%]$, в норме индекс пульсации $< 30\%$. Для внутрипочечного венозного кровотока нормой считали непрерывную доплеровскую кривую.

Данные инструментальных параметров застоя представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Инструментальные параметры застоя включенных пациентов при поступлении с ОДХСН и при выписке (n=108)

Параметр	Поступление
Поступление	
УЗИ легких В-линии, Me (IQR)	15 (5; 28)
VExUS степень ≥ 1 , n (%)	62 (57,4)
Выписка	
УЗИ легких В-линии, Me (IQR)	4 (1; 14)
VExUS степень ≥ 1 , n (%)	26 (24,1)

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование, VExUS – ультразвуковая шкала оценки венозного застоя, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

2.3. Оценка функции почек

2.3.1. Критерии диагностики

ОПП, ОБП диагностировали согласно действующим национальным клиническим рекомендациям [101] и рекомендациям KDIGO 2012 [72].

Для выявления и оценки тяжести ОПП использовались данные об изменении уровня креатинина сыворотки крови согласно критериям KDIGO 2012, которые представлены в таблице 7.

Диагноз ОПП устанавливался при наличии одного из критериев (таблица 7).

Таблица 7 – Стадии ОПП по критериям KDIGO 2012

Стадия	Динамика сывороточного креатинина	Объем диуреза
1	В 1,5-1,9 раза исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ 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 $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) или начало ЗПТ, или у больных <18 лет снижение расчетной СКФ до <35 мл/мин на $1,73$ м ²	$<0,3$ мл/кг/ч за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥ 12 часов

Примечание: ЗПТ – заместительная почечная терапия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Согласно согласительному документу KDIGO 2012 ОБП регистрировалась при персистировании функциональных изменений (ОПП, снижение СКФ <60 мл/мин/ $1,73$ м² в случае отсутствия диагноза ХБП, снижение СКФ $\geq 35\%$ по сравнению с базовым уровнем СКФ, повышение креатинина сыворотки $\geq 50\%$ по сравнению с базовым уровнем креатинина сыворотки) или маркеров повреждения почек (альбуминурия) более 7 дней, но менее 3 месяцев [72].

СКФ рассчитывалась по формуле СКD-EPI 2021 года. Базовым уровнем креатинина сыворотки считали наименьший уровень креатинина сыворотки в

течение 3-12 месяцев до госпитализации.

Диагноз ХБП устанавливался согласно действующим национальными клиническим рекомендациям [102] и рекомендациями KDIGO 2012 [72].

Основные параметры функционального состояния почек представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Средние показатели функционального состояния почек до госпитализации и во время госпитализации с ОДХСН (n = 180)

Параметр	Значение
Базовые значения	
Креатинин сыворотки, мкмоль/л, Me (IQR)	92 (78; 112)
СКФ, мл/мин, Me (IQR)	69 (52; 85)
Поступление	
Креатинин сыворотки, мкмоль/л, Me (IQR)	100 (88;124)
СКФ, мл/мин, Me (IQR)	58 (47; 79)
Альбумин/креатинин (мг/г), Me (IQR)	19 (3; 70)
Выписка	
Креатинин сыворотки, мкмоль/л, Me (IQR)	105 (88; 125)
СКФ, мл/мин, Me (IQR)	59 (44; 74,5)
Альбумин/креатинин, мг/г, Me (IQR)	12 (0; 54)

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Оценка уровня соотношения альбумина к креатинину в моче.

Забор мочи на исследование проводился в течение 48 часов с момента госпитализации в стационар и в день выписки пациента из стационара. Распределение проводилось в группы по уровню альбуминурии при поступлении (А1, А2, А3, согласно рекомендациям KDIGO).

В амбулаторной группе забор мочи проводился в день амбулаторного визита. Креатинин в моче измеряли методом Яффе, альбумин в моче измеряли турбидиметрическим методом.

Через 12 месяцев наблюдения была выделена группа персистирующей альбуминурии, которая определялась как поддержание уровня альбумин/креатинурии более 30 мг/г в 3 и более точках анализа данных (выписка, визиты 3, 6, 12 месяцев).

Риск развития неблагоприятного прогноза ХБП оценивался на основании категорий СКФ и альбуминурии (согласно рекомендациям KDIGO 2012) (рисунок 2)

Прогноз ХБП, определенный на основании категорий СКФ и альбуминурии: KDIGO 2012

				Категории персистирующей альбуминурии Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м ²) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90			
	C2	Незначительно снижена	60-89			
	C3a	Умеренно снижена	45-59			
	C3b	Существенно снижена	30-44			
	C4	Резко снижена	15-29			
	C5	Почечная недостаточность	<15			

Зеленый – низкий риск (при отсутствии других маркеров повреждения почек или ХБП); желтый – умеренно повышенный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск.

Рисунок 2 – Оценка прогноза ХБП, определенная на основании категорий СКФ и альбуминурии (KDIGO 2012).

2.3.2. Параметры восстановления функции почек

Восстановлением ОПП считалось снижение креатинина сыворотки до уровня, рассчитанного по формуле: $1,2 \times \text{базового креатинина сыворотки}$ [29].

Прогрессирование ХБП определялось как снижение СКФ более 5 мл/мин /1,73м² при имеющейся ХБП или при прогрессировании стадии ХБП.

Схема оценки критериев восстановления функции почек /прогрессирования ХБП представлена на Рисунке 3.



Рисунок 3 – Оценка функционального состояния почек в динамике

2.4. Оценка оптимальности принимаемой терапии по поводу сердечной недостаточности

Оценка оптимальности принимаемой медикаментозной терапии СН проводилась по модифицированной шкале GDMT SCORE 2022 (рисунок 4) [103]. Значения доз принимаемой диуретической терапии были пересчитаны из расчета дозы фуросемида.



Рисунок 4 – Шкала оценки оптимальности болезнь-модифицирующей терапии пациентов с СН

В таблице 9 представлена получаемая медикаментозная терапия пациентов на всех этапах наблюдения.

Таблица 9 – Медикаментозная терапия включенных пациентов

Параметр	Значение
Догоспитальный этап (n=108)	
иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	65 (60,2)
БАБ, n (%)	80 (74,1)
АМКР, n (%)	28 (25,9)
Петлевой диуретик, мг, Ме (IQR)	0 (0; 20)
иНГЛТ-2, n (%)	7 (6,5)
Балл терапии GDMT, Ме (IQR)	4 (2;5)
Поступление (n=108)	
иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	97 (89,8)
БАБ, n (%)	102 (94,4)
АМКР, n (%)	58 (53,7)

Петлевой диуретик, мг, Ме (IQR)	80 (60; 120)
иНГЛТ-2, n (%)	6 (5,6)
Балл терапии GDMT, Ме (IQR)	6 (4; 7)
Выписка (n=108)	
иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	99 (91,6)
БАБ, n (%)	104 (96,3)
АМКР, n (%)	62 (57,4)
Петлевой диуретик, мг, Ме (IQR)	60 (40; 80)
иНГЛТ-2, n (%)	28 (25,9)
Балл терапии GDMT, Ме (IQR)	6 (4,75; 7)
3 месяца (n=108)	
иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	94 (87,0)
БАБ, n (%)	104 (96,3)
АМКР, n (%)	47 (43,5)
Петлевой диуретик, мг, Ме (IQR)	40 (20; 40)
иНГЛТ-2, n (%)	52 (48,1)
Балл терапии GDMT, Ме (IQR)	5 (4; 6)
6 месяцев (n=106)	
иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	92 (86,8)
БАБ, n (%)	97 (91,5)
АМКР, n (%)	55 (51,9)
Петлевой диуретик, мг, Ме (IQR)	40 (20; 40)
иНГЛТ-2, n (%)	74 (69,8)
Балл терапии GDMT, Ме (IQR)	6 (4; 7,8)
12 месяцев (n=103)	
иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	90 (87,4)
БАБ, n (%)	93 (90,1)
АМКР, n (%)	57 (55,3)
Петлевой диуретик, мг, Ме (IQR)	40 (30; 60)
иНГЛТ-2, n (%)	74 (71,8)
Балл терапии GDMT, Ме (IQR)	6 (4;7)

Примечание: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

2.5. Оценка показателей дефицита железа

Всем пациентам на амбулаторном визите через 3 месяца после выписки был определен уровень гемоглобина и статус железа. Дефицит железа определялся согласно критериям дефицита железа у пациентов с СН европейского общества кардиологов (ESC) и российского общества кардиологов (РКО): уровень ферритина <100 мкг / л (абсолютный дефицит железа) или ферритина (от 100 до 300 мкг / л) и КНТЖ <20% (функциональный дефицит железа). Наличие анемии определялось, как уровень Hb <130 г/л у мужчин и Hb <120 г/л у женщин.

В таблице 10 и таблице 11 представлены основные показатели клинического анализа крови и статуса железа у пациентов через 3 месяца после выписки.

Таблица 10 – Показатели клинического анализа крови у пациентов с компенсированной ХСН (n=108)

Параметр	Поступление
Гемоглобин, г/л, M±SD	126,6 ± 23,5
Гематокрит, %, M±SD	38,6 ± 6,4
MCV, фл, M±SD	87,5 ± 7,5
MCH, пг, M±SD	28,7 ± 2,9
MCHC, г/дл, Me (IQR)	328 (322; 335)
RDW, %, Me (IQR)	15 (14; 16,8)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, M±SD	211,2 ± 67,4
Лейкоциты, 10 ¹² /л, M±SD	7,9 ± 2,3
Нейтрофилы абс., 10 ⁹ /л, Me (IQR)	5,5 (3,9; 6,78)
Лимфоциты абс., 10 ⁹ /л, Me (IQR)	1,58 (1,1;1,9)
Эритроциты, 10 ¹² /л, M±SD	4,5 ± 0,6

Примечание: MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците. RDW – распределение эритроцитов по объему M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Таблица 11 – Показатели статуса железа у пациентов с компенсированной ХСН (n=108)

Параметр	Поступление
Железо, мкмоль/л, Me (IQR)	13 (9;18)
Трансферрин, г/л, M ± SD	2,9 ± 0,5
КНТЖ, %, Me (IQR)	19 (12;26)
Ферритин, мкг/л, Me (IQR)	84 (41;133)

Примечание: КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом, M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

2.6. Оценка долгосрочных исходов

Во всех случаях были оценены долгосрочные сердечно-сосудистые исходы (общая смертность, повторные госпитализации по ОДХСН) через год после госпитализации. Для оценки долгосрочного исхода проводились телефонные контакты, структурированный опрос пациентов, а также были использованы данные системы ЕМИАС города Москва. Конечными точками были выбраны повторные нефатальные госпитализации по поводу ОДХСН, смерти от любых причин. При наличии нескольких повторных госпитализаций учитывалось время до наступления первой из них. Комбинированная конечная точка включала повторные госпитализации по поводу ОДХСН и смерти от всех причин.

Всем проходившим амбулаторное наблюдение пациентам оценивались почечные исходы в ходе наблюдения через 3, 6 и 12 месяцев после выписки. Почечные исходы включали в себя прогрессирование стадии ХБП/ развитие ХБП de novo / снижение СКФ >5 мл/мин/1,73м² (у пациентов с ХБП) в течение года наблюдения.

2.7. Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При ассиметричном распределении описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, при нормальном распределении данных статистическую значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа (при нормальном распределении), с помощью критерия Краскела-Уоллиса (при ассиметричном распределении). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. При построении кривых Каплана-Мейера была оценена частота достижения первичной конечной точки. Различия в достижении первичной конечной точки оценивались с помощью теста отношения правдоподобия. Для оценки прогностической значимости факторов в отношении наступления комбинированной конечной точки использовали однофакторные модели регрессионного анализа Кокса, рассчитывали отношение рисков (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Значимыми различиями считали $p < 0,05$.

Для оценки прогностической значимости признаков (в качестве непрерывной и дискретной величины) на риск наступления интересующей переменной использовались однофакторные и многофакторные модели

регрессионного анализа Кокса. Переменные, включенные в модель, были выбраны в соответствии с их клинической значимостью.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Изучение частоты различных видов функционального состояния почек у пациентов с ОДХСН (ОПП, ОБП, ХБП) во время госпитализации и через 12 месяцев наблюдения

Была изучена частота различных видов функционального состояния почек, таких как ОПП, ОБП и ХБП во время госпитализации и через 12 месяцев наблюдения у пациентов с ОДХСН (n=108).

3.1.1. Изучение частоты встречаемости острого почечного повреждения у пациентов с ОДХСН во время госпитализации

Частота встречаемости ОПП у пациентов с ОДХСН во время госпитализации составила 18% (n=20) (Рисунок 5). Из них ОПП 1 и 2 стадии составила 65% (n=13) и 35% (n=7) соответственно.

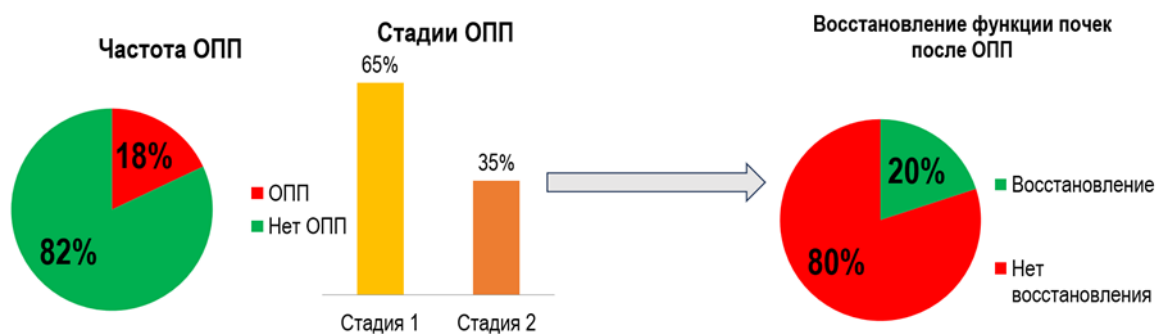


Рисунок 5 – Частота встречаемости и восстановления ОПП у пациентов с ОДХСН во время госпитализации

Восстановление функции почек после ОПП в течение 7 дней отмечалось у 20% пациентов (n=4/20) (рисунок 5).

3.1.2. Изучение частоты встречаемости острой болезни почек у пациентов с ОДХСН во время госпитализации и через 3 месяца после выписки

За период госпитализации у 48% (n=52) пациентов была зарегистрирована ОБП (рисунок 6).

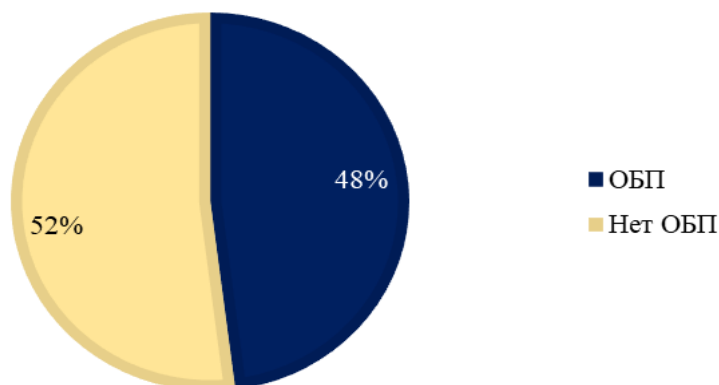


Рисунок 6 – Распространенность ОБП у пациентов с ОДХСН (n=108)

Диагноз ОБП устанавливался исходя из одного (77%, n=40) или комбинации (23%, n=12) критериев ОБП: 33% (n=17) пациентов имели персистирующую альбуминурию, у 19% (n=10) не разрешилось ОПП, 13% (n=7) без ХБП имели СКФ <60 мл/мин/1,73м², 11% (n=6) пациентов имели снижение СКФ ≥35%, а 24%(n=12) имели сочетание альбуминурии с каким-либо функциональным нарушением: 12% (n=6) с неразрешившемся ОПП, 10% (n=5) со снижением СКФ ≥35%, 2% (n=1) со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73м² без ХБП в анамнезе (рисунок 7).



Рисунок 7 – Частота встречаемости различных диагностических критериев ОБП в период госпитализации с ОДХСН (n=52).

Наиболее частым критерием ОБП была альбуминурия, которая самостоятельно или в сочетании с другими изменениями функции почек имела у 57% пациентов с ОБП в период госпитализации с ОДХСН.

Проанализированы клинико-демографические показатели пациентов в зависимости от развития ОБП в период госпитализации (таблица 12).

Таблица 12 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ОБП и без ОБП в период госпитализации с ОДХСН (n=108)

Параметр	Нет ОБП (n=56)	ОБП (n=52)	p
Возраст Me (IQR)	70 (60;75)	71 (62;75)	0,5
Пол, n (%)	36 (64,8)	29 (55,7)	0,4

Длительность ХСН (годы) Me (IQR)	1 (0;3)	2 (1;6)	0,07
ИБС, n (%)	29 (51,7)	27 (51,9)	0,9
АГ, n (%)	49 (87,5)	49 (94,2)	0,3
СД 2, n (%)	14 (25,0)	21 (40,4)	0,2
ФВ>40% , n (%)	36 (64,3)	27 (51,9)	0,2
Балл терапии (выписка) Me (IQR)	6 (5;7)	6 (4;7)	0,6
Балл терапии (3 месяца) Me (IQR)	5 (4;6)	6 (4;6,5)	0,4

Примечание: АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ФВ – фракция выброса левого желудочка, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Установлено, что пациенты с ОБП не имели отличий в клинико-демографических показателях, а также показателях уровня застойных явлений при поступлении в стационар и через 3 месяца после выписки по сравнению с пациентами, не имевшими ОБП в период госпитализации (таблица 12, таблица 13).

Таблица 13 – Динамическая характеристика основных показателей застоя пациентов ОБП и без ОБП (n=108).

Параметр	Нет ОБП (n=56)	ОБП (n=52)	p
ШОКС балл (B1), Me (IQR)	7 (5;8)	7 (6;9)	0,5
ШОКС, балл (M3), Me (IQR)	3 (2;4)	4 (2;4)	0,3
VExUS, степень≥1, n (%) B1	38 (67,8)	30 (57,7)	0,41
VExUS, степень≥1, n (%) M3	12 (21,4)	22 (42,3)	0,13
УЗИ легких, B-линии (B1), Me (IQR)	12 (4;27)	16 (7;28)	0,36
УЗИ легких, B-линии (M3), Me (IQR)	2 (0;4)	3,5 (1;7)	0,3
NTproBNP (B1) пг/мл, Me (IQR)	1258 (662;2387)	946 (350;1617)	0,6

NTproBNP (M3) пг/мл, Me (IQR)	1053 (756;1182)	1290 (549;2453)	0,3
-------------------------------	-----------------	-----------------	-----

Примечание: В1 – визит при поступлении, М3 – визит через 3 месяца, УЗИ – ультразвуковое исследование, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациента с сердечной недостаточностью, NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, VExUS – ультразвуковая шкала оценки венозного застоя, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Через 3 месяца ОБП разрешилась у 52% (n=27/52) пациентов, имевших ОБП в стационаре. Неразрешение ОБП было отмечено у 48% (n=25/52) (Рисунок 8).

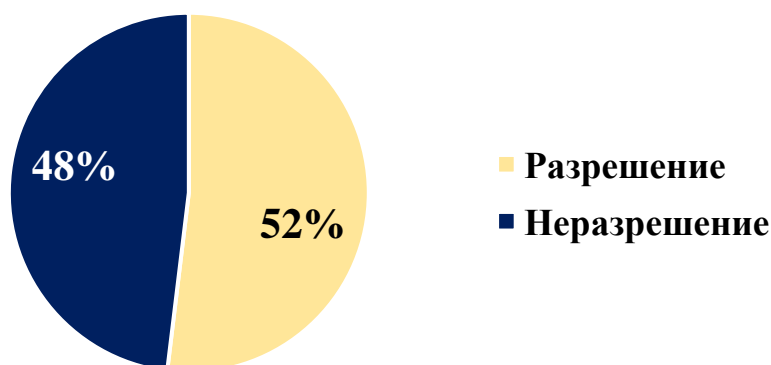


Рисунок 8 – Разрешение ОБП через 3 месяца после выписки из стационара после ОДХСН (n=52)

У пациентов с неразрешившейся и разрешившейся ОБП, частота выявления различных вариантов структурных и функциональных критериев ОБП представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Частота выявления различных структурных и функциональных критериев ОБП во время госпитализации у пациентов с разрешившейся и неразрешившейся ОБП (n=52).

Критерии ОБП	Разрешение ОБП (n=27)	Неразрешение ОБП (n=25)	p
Неразрешение ОПП	5 (18,5)	5 (20,0)	1

Критерии ОБП	Разрешение ОБП (n=27)	Неразрешение ОБП (n=25)	p
Снижение СКФ >35% (госпитализация)	5 (18,5)	1 (4,0)	0,193
СКФ<60 мл/мин без ХБП	6 (22,2)	1 (4,0)	0,1
Персистирование альбуминурии	7 (25,9)	10 (40,0)	0,378
Неразрешение ОПП +альбуминурия	3 (11,1)	3 (12,0)	1
Снижение СКФ >35% + альбуминурия	1 (3,7)	4 (16,0)	0,183
СКФ<60 мл/мин без ХБП + альбуминурия	0 (0,0)	1 (4,0)	0,481

В таблице 15 представлены основные причины неразрешения ОБП. Основными причинами неразрешения ОБП стали персистирование альбуминурии и неразрешение ОПП.

Таблица 15 – Основные параметры неразрешения ОБП у пациентов с ОДХСН (n=25/52)

Категория	Процент персистирования % (n/n)
Неразрешение ОПП	50% (5/10)
Снижение СКФ>35% и неразрешение ОБП	17% (1/6)
СКФ <60 мл/мин без ХБП	14% (1/7)
Персистирование альбуминурии	59% (10/17)
Неразрешение ОПП + альбуминурия	50% (3/6)
Снижение СКФ >35% и неразрешение + альбуминурия	80% (4/5)
СКФ <60 мл/мин без ХБП + альбуминурия	100% (1/1)

Таким образом, пациенты с неразрешившейся ОБП, чаще имели персистирование альбуминурии, как изолированно, так и в сочетании с какими-либо функциональными критериями ОБП.

Был проведен сравнительный анализ пациентов, разрешивших ОБП и не разрешивших ОБП в момент госпитализации и через 3 месяца после выписки из стационара.

В таблице 16 представлена клинико-демографическая характеристика групп пациентов с разрешившейся и неразрешившейся ОБП через 3 месяца после выписки из стационара.

Таблица 16 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с разрешившейся и неразрешившейся ОБП (n=52).

Параметр	Неразрешение ОБП (n=25)	Разрешение ОБП (n=27)	p
Возраст, годы, Me (IQR)	70 (60;75)	71 (62;75)	0,3
Пол, муж, n (%)	15 (60,0)	16 (59,3)	0,8
Длительность ХСН, годы Me (IQR)	2 (1;10)	2 (1;3,5)	0,354
ИБС, n (%)	12 (48,0)	14 (51,2)	0,8
ГБ, n (%)	25 (100,0)	26 (96,3)	0,3
ФП, n (%)	15 (60,0)	17 (62,9)	0,917
СД 2, n (%)	9 (36,0)	15 (55,5)	0,2
Анемия, n (%)	13 (52,0)	9 (33,3)	0,173
ДЖ, n (%)	24 (96,0)	18 (66,7)	0,012
ФВ (B1) M ± SD	43,7 ± 10,2	40,8 ± 14,2	0,407
ФВ <40% (B1), n (%)	9 (36,0)	14 (51,8)	0,2
САД мм рт. ст. (B1), M ± SD	139,8 ± 17,4	122,5 ± 20,6	0,007
САД (B1) <120 мм рт. ст., n (%)	22 (88,0)	8 (29,6)	0,041
САД мм рт. ст.(B2), M ± SD	128,1 ± 21,0	110,7 ± 18,6	0,021
САД (B2) <110 мм рт. ст., n (%)	23 (92,0)	12 (44,4)	0,026
ХБП до госпитализации, n (%)	7 (28,0)	3 (11,1)	0,1

Примечание: АГ – артериальная гипертония, В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, САД – систолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, УЗИ – ультразвуковое исследование, ФП – фибрилляция предсердий, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Ме (Q1-Q3) — медиана, 25й и 75й процентиль.

Во время госпитализации балл болезнь-модифицирующей терапии СН у пациентов с разрешившейся ОБП был статистически значимо выше (**Таблица 17**).

Таблица 17 – Медикаментозная терапия пациентов с разрешившейся и неразрешившейся ОБП (n=52)

Параметр	Неразрешение ОБП (n=25)	Разрешение ОБП (n=27)	p
Балл терапии В0, Ме (IQR)	3 (2;4)	4 (3;6)	0,072
Балл терапии В1, М ± SD	5,0 ± 1,8	6,1 ± 2,1	0,043
Балл терапии В2, Ме (IQR)	6 (4;6)	6 (5;8)	0,04
Балл терапии М3, Ме (IQR)	5 (4;6)	6 (4;7)	0,5

Примечание: В0 – до включения, В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, М3 – визит 3 месяца

Пациенты с неразрешившейся ОБП при поступлении, выписке и через 3 месяца после выписки имели больший застой по данным УЗИ легких, и VExUS (только через 3 месяца). По остальным показателям застойных явлений различий в группах не было (**Таблица 18**).

Таблица 18 – Характеристика застоя у пациентов с разрешившейся и неразрешившейся ОБП (n=52).

Параметр	Неразрешение ОБП (n=25)	Разрешение ОБП (n=27)	p
ШОКС балл (В1), Ме (IQR)	8 (6;9)	6 (5;8)	0,24
ШОКС балл (В2), Ме (IQR)	4 (4;5)	4 (2;5)	0,343
ШОКС, баллы (М3), Ме (IQR)	4 (2;6)	3 (2;5)	0,1

VExUS, степень \geq 1, n (%) B1	15 (60,0)	16 (59,3)	0,535
VExUS, степень \geq 1, n (%) B2	12 (48,0)	6 (22,2)	0,080
VExUS, степень \geq 1, n (%) M3	3 (12,0)	10 (37,0)	0,02
УЗИ легких, В-линии (B1), Me (IQR)	31 (15;45)	13 (5;25)	0,001
УЗИ легких, В-линии (B2), Me (IQR)	11,5 (4,5;17,8)	3 (0,3;13,5)	0,022
УЗИ легких, В-линии (M3), Me (IQR)	12 (4;30)	4 (2;7)	0,004
NTproBNP пг/мл (B1), Me (IQR)	1607 (837;1517)	1287 (341;3354)	0,8
NTproBNP пг/мл (B2), Me (IQR)	1544 (947;1981)	1307 (264;1827)	0,291
NTproBNP пг/мл (M3), Me (IQR)	884 (423;1835)	677 (242;1063)	0,5

Примечание: B0 – до включения, B1 – визит при поступлении, B2 – визит при выписке, M3 – визит 3 месяца

По данным почечного статуса, пациенты с неразрешившейся ОБП имели более высокие медианные значения альбумин/креатинурии при выписке и через 3 месяца амбулаторного наблюдения (**Таблица 19**).

Таблица 19 – Почечный статус и статус железа у пациентов с разрешившейся и неразрешившейся ОБП (n=52)

Параметр	Неразрешение ОБП (n=25)	Разрешение ОБП (n=27)	p
Креатинин мкмоль/л (B0), Me (IQR)	94 (81;109)	89 (76;101)	0,260
Креатинин мкмоль/л (B1), Me (IQR)	111 (88;148)	102 (91;128)	0,5
Креатинин мкмоль/л (B2), Me (IQR)	121 (104; 137)	106 (99; 128,5)	0,252
Креатинин мкмоль/л (M3), Me (IQR)	110 (85;125)	91 (79;108)	0,07
СКФ мл/мин (B0), M \pm SD	65,5 \pm 17,6	74,1 \pm 19,9	0,107
СКФ мл/мин (B1), Me (IQR)	57 (43;69)	58 (51;67)	0,5
СКФ мл/мин (B2), M \pm SD	51,5 \pm 17,1	56,3 \pm 13,8	0,264
СКФ мл/мин (M3), Me (IQR)	54 (46;79)	71 (61;85)	0,03
Дельта СКФ, % (B1-M3)	8 (-15;22)	19 (0;23)	0,2

Альбуминурия, мг/сут (B1), Me (IQR)	145 (45;231)	28 (0;64)	0,001
Альбуминурия, мг/сут (B2), Me (IQR)	123 (15;199)	21 (0;85,5)	0,011
Альбуминурия, мг/сут (M3), Me (IQR)	56 (18;194)	15 (8;29)	<0,001
Ферритин, мкг/л, Me (IQR)	59 (30;93)	81 (4,5;125,5)	0,288
% насыщения трансферрина, Me (IQR)	13 (8,8; 20,6)	14,9 (11,7;23,8)	0,193
Трансферрин, г/л , M ± SD	2,9 ± 0,5	3,0 ± 0,5	0,556
Сывороточное железо, мкмоль/л, Me (IQR)	9,8 (7,0;14,9)	12,9 (9,5;17)	0,111

Примечание: B0 – до включения, B1 – визит при поступлении, B2 – визит при выписке, M3 – визит 3 месяца

С целью определения основных факторов риска неразрешения ОБП был выполнен регрессионный анализ Кокса.

В однофакторном регрессионном анализе установлены предикторы неразрешения ОБП, которые представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Предикторы неразрешения ОБП по данным однофакторного регрессионного анализа Кокса

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Дефицит железа	0,081	0,009 – 0,728	0,025
САД <120, мм.рт.ст. (B1)	1,136	1,015 – 1,270	0,026
САД <110, мм.рт.ст. (B2)	1,050	1,004 – 1,099	0,034
УЗИ легких, В-линии >5 (B1)	1,064	1,016 – 1,114	0,008
УЗИ легких, В-линии >5 (B2)	1,076	1,004 – 1,154	0,037
УЗИ легких, В-линии >5 (M3)	1,101	1,017 – 1,192	0,017
Персистирование альбуминурии в стационаре	0,267	0,084 – 0,855	0,026
Альбумин/креатинин >30 мг/г (B2)	1,009	1,001 – 1,016	0,019
Балл терапии (B1)	0,739	0,546 – 0,999	0,049

Примечание: B0 – до включения, B1 – визит при поступлении, B2 – визит при выписке, M3 – визит 3 месяца

Предикторы неразрешения ОБП через 3 месяца у пациентов после ОДХСН по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Предикторы персистирования ОБП через 3 месяца у пациентов после ОДХСН по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
УЗИ легких, В-линии > 5 (B2)	1,159	1,020 – 1,317	0,024
САД<120, мм.рт.ст. (B1)	1,074	1,015 – 1,138	0,014

Таким образом, основными предикторами неразрешения ОБП через 3 месяца стали более высокая степень застойных явлений по данным УЗИ легких, более низкий уровень систолического артериального давления, наличие персистирующей альбуминурии в период госпитализации, а также наличие ДЖ и балл GDMT получаемой терапии при поступлении.

3.1.3. Частота встречаемости хронической болезни почек у пациентов с ОДХСН во время госпитализации и через 12 месяцев наблюдения

На момент включения в исследование имели диагноз ХБП 26% (n=28) пациентов. Все случаи ХБП были представлены стадиями С3А и С3Б (рисунок 9).

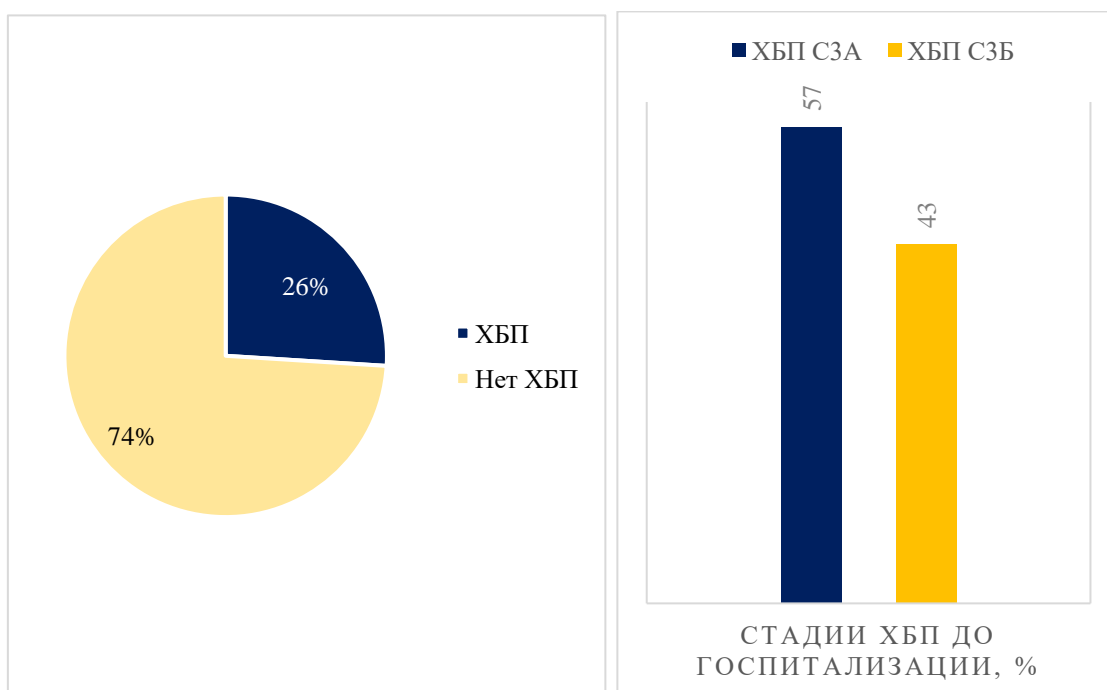


Рисунок 9 – Распространенность ХБП в момент включения в исследование (n=108).

Проанализированы клиничко-демографические показатели пациентов в зависимости от наличия ХБП в анамнезе до госпитализации, данные представлены в Таблице 22. Установлено, что пациенты с ХБП в анамнезе были старше, преобладали женщины, длительность ХСН в анамнезе была выше, пациенты с ХБП имели выше значения мочевого кислоты при поступлении в стационар. По уровню застойных явлений и остальным клиничко-демографическим характеристикам были сопоставимы, однако имелась тенденция к более высоким значениям уровня NTproBNP как при поступлении в стационар, так и при выписке у группы с ХБП.

Таблица 22 – Клиничко-демографическая характеристика групп с и без ХБП до госпитализации (n=108).

Параметр	ХБП (n=28)	Нет ХБП (n=80)	p
Мужчины, n (%)	10 (35,7)	54 (68,4)	0,002
Возраст, годы, Me (IQR)	74,5 (70,5; 76)	69 (60; 74,25)	0,004
Длительность ХСН (годы), Me (IQR)	4 (1; 7)	2 (1;4)	0,005
ФВ В1 Me (IQR)	48 (35; 54,5)	44 (35; 52)	0,488
ФВ<40% В1 n (%)	11 (39,3)	33 (41,2)	0,856
СД, n (%)	9 (32,2)	29 (36,2)	0,633
АГ, n (%)	25 (89,3)	74 (92,5)	0,693
ИБС, n (%)	13 (46,4)	42 (52,5)	0,580
ФП, n (%)	20(71,4)	44(55)	0,31
NTproBNP (B1), пг/мл, Me (IQR)	1982 (717;3047)	1275 (580;2205)	0,066
NTproBNP (B2), пг/мл, Me (IQR)	1452 (798; 2087)	1062 (467; 1628)	0,068
Мочевина, ммоль/л Me (IQR)	10 (8; 12,3)	7,06 (5,5;8,9)	< 0,001
Мочевая кислота, ммоль/л Me (IQR)	445 (375; 524)	399,5 (315; 488)	0,030
ШОКС баллы, В1, Me (IQR)	7 (6; 9)	7 (6; 9)	0,715
ШОКС баллы, В2, Me (IQR)	4 (2;5)	4 (2;5)	0,852
VExUS, степень≥1, n (%) В1	13 (46,4)	49 (61,3)	0,172

VExUS, степень ≥ 1 , n (%), B2	5 (17,9)	21 (26,2)	0,449
УЗИ легких, В-линии B1, Me (IQR)	12 (6; 28)	15 (6; 26,8)	0,489
УЗИ легких, В-линии B2, Me (IQR)	3 (1;10)	4 (1;14,5)	0,458

Примечание: АГ: артериальная гипертония, В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, УЗИ – ультразвуковое исследование, ФП – фибрилляция предсердий, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Me (Q1-Q3) — медиана, 25й и 75й процентиль, NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, VExUS – ультразвуковая шкала оценки венозного застоя

Данные принимаемой медикаментозной терапии пациентов в зависимости от наличия ХБП представлены в Таблице 23. При анализе различий между группами по получаемой терапии до поступления в стационар, а также во время госпитализации и при выписке, различий по среднему баллу болезни модифицирующей терапии, средним значениям доз диуретической терапии (в пересчете на фуросемид) в группах ХБП и без ХБП до госпитализации различий не было выявлено (таблица 17).

Таблица 23 – Принимаемая терапия у пациентов с ОДХСН в зависимости от наличия ХБП до госпитализации (n=108).

Параметр	ХБП (n=28)	Нет ХБП (n=80)	p
Доза петлевого диуретика (B0), мг/сут Me (Q1-Q3)	20 (0;40)	0 (0;20)	0,213
Оптимальность терапии GDMT балл (B0) Me (Q1-Q3)	4 (2;5)	4 (3;5)	0,694
Доза петлевого диуретика B1, мг/сут Me (Q1-Q3)	80 (60;120)	80 (60;120)	0,318
Оптимальность терапии GDMT балл (B1) Me (Q1-Q3)	5 (4;6)	4 (3;5)	0,221
Доза петлевого диуретика B2, мг/сут Me (Q1-Q3)	60 (40;80)	70 (40;80)	0,103
Оптимальность терапии GDMT балл (B2) Me (Q1-Q3)	6 (5;6)	6 (4;7)	0,218

Примечание: В0 – до включения в исследование, В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, Me (Q1-Q3) — медиана, 25й и 75й процентиль

Через 12 месяцев наблюдения ХБП была у 45,6% (n=47). ХБП через 12 месяцев была представлена стадиями: С1, С2-27,7% (n=13), С3А-25,5%(n=12), С3Б-44,7% (n=21), С4-2,1%(n=1) (рисунок 10)

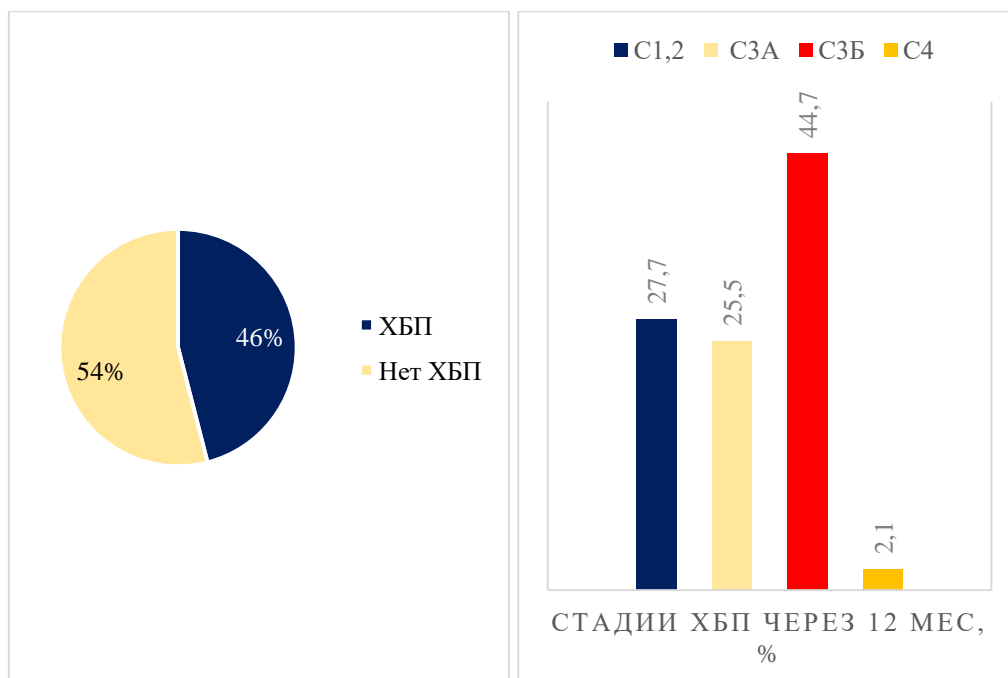


Рисунок 10 – Распространенность ХБП через 12 месяцев у пациентов с ХСН (n=103).

Увеличение количества случаев ХБП было в основном за счет ХБП стадий С1 и С2 в связи с выявлением у пациентов персистирования альбуминурии. Так же 2% (n=1/103) пациентов развили ХБП стадии С4.

Распространенность стадий альбуминурии через 12 месяцев наблюдения составляла А1-73%(n=75/103), А2-22% (n=23/103), А3-5% (n=5/103) (рисунок 11).



Рисунок 11 – Распространенность стадий альбуминурии через 12 месяцев наблюдения (n=103).

В таблице 18 представлены основные клинико-демографические характеристики и основные лабораторные и инструментальные показатели застойных явлений пациентов с ХБП и без ХБП через 12 месяцев наблюдения. Пациенты с ХБП в анамнезе были старше, преобладали женщины, были выше значения мочевины при поступлении. По остальным клинико-демографическим параметрам, а также по уровню застойных явлений, определенных инструментальными и лабораторными методами, как во время госпитализации, так и при дальнейших амбулаторных визитах через 3,6 месяцев, пациенты с ХБП и без ХБП в анамнезе были сопоставимы.

Отличия в группах по уровню застойных явлений наблюдались на амбулаторном визите через 12 месяцев после выписки. У пациентов с ХБП были более выражены застойные явления по данным УЗИ легких, VExUS, а также по клиническим характеристикам застоя (ШОКС) (таблица 24).

Таблица 24 – Клинико-демографическая характеристика групп с и без ХБП через 12 месяцев наблюдения (n=103).

Параметр	ХБП (n=27)	Нет ХБП(n=76)	p
Мужчины, (%)	10 (37,0)	50 (65,8)	0,007
Возраст, годы, Me (IQR)	72,7 ± 7,5	66,5 ± 11,9	0,002
Длительность ХСН (годы), Me (IQR)	3 (1; 6)	1 (0,5;3,5)	0,068

ФВ Ме (IQR) В1	49 (35; 54,8)	44 (35; 52)	0,408
ФВ <40% , n (%) В1	10 (37,0)	32 (42,1)	0,645
СД, n (%)	9 (33,3)	28 (36,8)	0,661
АГ, n (%)	24 (88,9)	70 (92,1)	0,694
ИБС, n (%)	13 (48,1)	40 (52,6)	0,689
ФП, n (%)	19 (70,3)	42 (55,3)	0,385
NTproBNP (В1), пг/мл, Ме (IQR)	1480 (472; 3396)	1376 (592; 2475)	0,875
NTproBNP (В2), пг/мл, Ме (IQR)	1434 (736; 1963)	1099 (351; 1631)	0,339
NTproBNP (М3), пг/мл, Ме (IQR)	488 (213; 1820)	614,5 (275,8;1060)	0,925
NTproBNP (М6), пг/мл, Ме (IQR)	1270 (309; 2742)	679 (387;1213)	0,192
NTproBNP (М12), пг/мл, Ме (IQR)	888 (243; 2431)	571,5 (222; 1182)	0,173
Мочевина, ммоль/л Ме (IQR) В1	9 (7,4;11,7)	7 (5,6; 8,6)	0,005
Мочевая кислота, ммоль/л (В1) Ме (IQR)	426 (375; 502)	386 (313; 467)	0,119
ШОКС баллы, Ме (IQR) В1	7 (6; 9)	7 (6; 9)	0,715
ШОКС баллы, Ме (IQR) В2	3 (2; 5)	4 (2; 5)	0,852
ШОКС баллы, Ме (IQR) М3	2 (1,25; 4)	4 (2; 5)	0,061
ШОКС баллы, Ме (IQR) М6	3 (1,5;4,5)	3 (2;4)	0,805
ШОКС баллы, Ме (IQR) М12	4 (3; 6)	3 (2;4)	0,029
VExUS, степень≥1, n (%) В1	13 (48)	46 (61)	0,264
VExUS, степень≥1, n (%) В2	5 (19)	20 (26)	0,602
VExUS, степень≥1, n (%) М3	6 (22)	19 (25)	1,000
VExUS, степень≥1, n (%) М6	6 (22)	17 (22)	1,000
VExUS, степень≥1, n (%) М12	21 (78)	28 (37)	0,001
УЗИ легких, В-линии (В1), Ме (IQR)	15 (4; 31)	16 (6; 28)	0,619
УЗИ легких, В-линии (В2), Ме (IQR)	2,5 (0,6; 11)	4 (1; 14)	0,578
УЗИ легких, В-линии (М3), Ме (IQR)	7,5 (2,8; 18,8)	5 (2; 8,5)	0,338
УЗИ легких, В-линии (М6), Ме (IQR)	3 (2; 8)	4 (1; 10)	0,471
УЗИ легких, В-линии (М12), Ме (IQR)	6 (3; 10)	3 (0; 4)	< 0,001

Примечание: АГ: артериальная гипертония, В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, М3 – визит 3 месяца, М6 – визит 6 месяцев, М12 – визит 12 месяцев, ИБС –

ишемическая болезнь сердца, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, УЗИ – ультразвуковое исследование, ФП – фибрилляция предсердий, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Me (Q1-Q3) — медиана, 25й и 75й процентиль, NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, VExUS – ультразвуковая шкала оценки венозного застоя

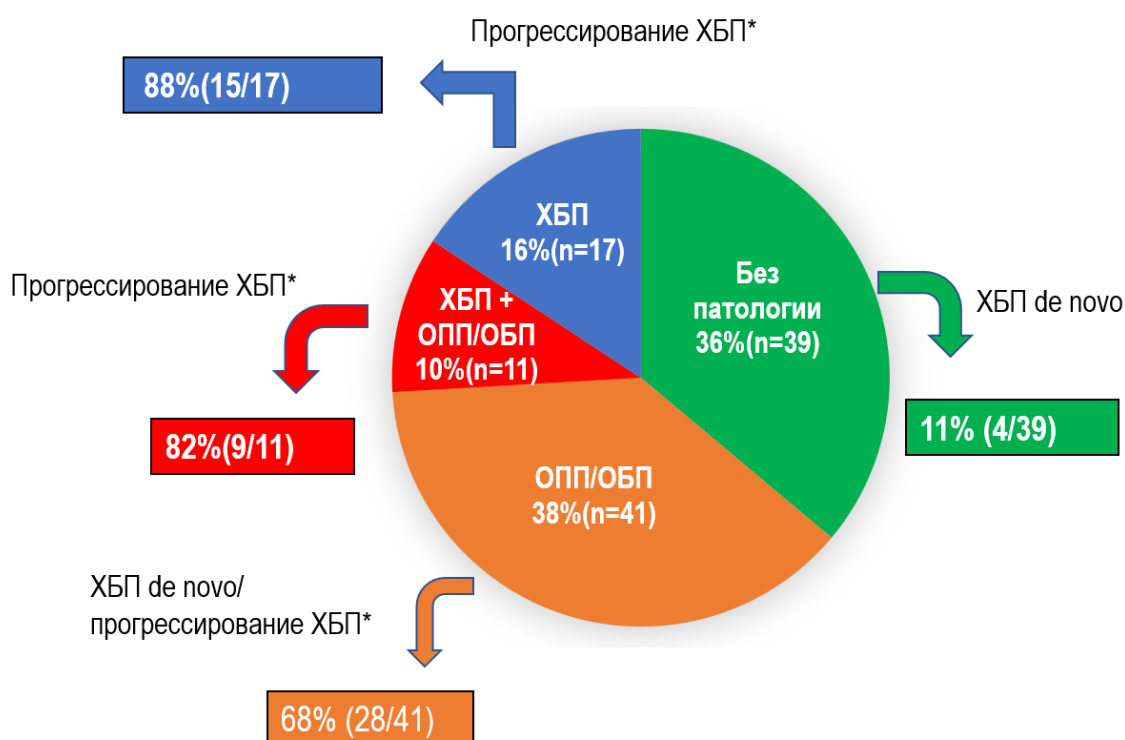
Данные получаемой терапии пациентов в зависимости от наличия ХБП представлены в таблице 19. При анализе различий между группами по принимаемой терапии до поступления и в период наблюдения достоверных различий выявлено не было (таблица 25).

Таблица 25 – Терапия через 12 месяцев наблюдения у пациентов в зависимости от наличия ХБП (n=103)

Параметр	ХБП	Нет ХБП	P
Оптимальность терапии GDMT балл (B0) Me (Q1-Q3)	4 (2; 5)	3 (2,75; 5)	0,570
Доза петлевого диуретика, мг/сут. (B0)	0 (0; 40)	0 (0; 20)	0,947
Оптимальность терапии GDMT балл (B1) Me (Q1-Q3)	5 (4; 7)	6 (4; 7)	0,614
Доза петлевого диуретика, мг/сут. (B1)	80 (60; 100)	80 (60; 105)	0,476
Оптимальность терапии GDMT балл (B2) Me (Q1-Q3)	5 (4,5;6)	6 (5; 7)	0,162
Доза петлевого диуретика, мг/сут. (B2)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	0,899
Оптимальность терапии GDMT балл (M3) Me (Q1-Q3)	5 (4; 6)	5,5 (4; 7)	0,276
Доза петлевого диуретика, мг/сут. (M3)	40 (25; 70)	40 (20; 40)	0,638
Оптимальность терапии GDMT балл (M6) Me (Q1-Q3)	6 (4; 7)	6 (4; 7,25)	0,638
Доза петлевого диуретика, мг/сут. (M6)	40 (20; 60)	40 (20; 40)	0,867
Оптимальность терапии GDMT балл (M12) Me (Q1-Q3)	6 (4; 7)	6 (5; 8)	0,389
Доза петлевого диуретика, мг/сут. (M12)	40 (20; 80)	40 (40; 40)	0,781

Примечание: В0 –до включения в исследование, В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, М3 – визит 3 месяца, М6 – визит 6 месяцев, М12 – визит 12 месяцев, Me (Q1-Q3) — медиана, 25й и 75й процентиль

Динамическая оценка функционального статуса почек через 12 месяцев наблюдения представлена на рисунке 12.



*Прогрессирование ХБП: снижение СКФ>5 мл/год (при наличии ХБП) и /или прогрессирование стадии ХБП за год наблюдения

Рисунок 12 – Динамика функционального состояния почек через 1 год наблюдения (n=108).

3.2. Анализ почечных исходов (персистирование альбуминурии, ускоренное прогрессирование ХБП, развитие ХБП de novo и комбинированная почечная конечная точка) и их предикторов

3.2.1. Изучение распространенности и клинико-лабораторных ассоциаций пациентов с альбуминурией (сравнение пациентов с и без альбуминурии, пациентов с различными стадиями альбуминурии)

Распространенность альбуминурии категории А1, А2 и А3 при поступлении составляла 61 % (n=66), 33 % (n=36), 6 % (n=6), при выписке 68 % (n=74), 27 % (n=29), 5 % (n=5), соответственно (рисунок 13).

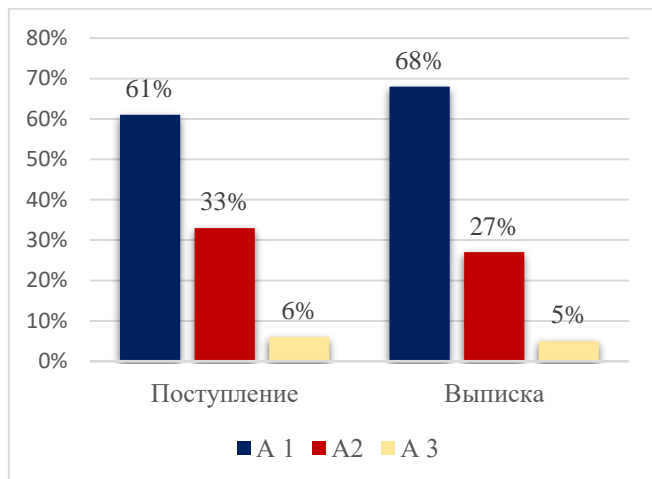


Рисунок 13 – Распространенность стадий альбуминурии при поступлении и при выписке у пациентов с ОДХСН.

На рисунке 14 представлены данные по оценке риска развития неблагоприятного прогноза ХБП на основании категорий СКФ и альбуминурии (KDIGO 2012). Отмечается увеличение количества пациентов умеренного, высокого и очень высокого риска при диагностике с помощью сочетания уровня креатинина и альбуминурии в отличие от использования только одного критерия диагностики – уровня креатинина (рисунок 14).

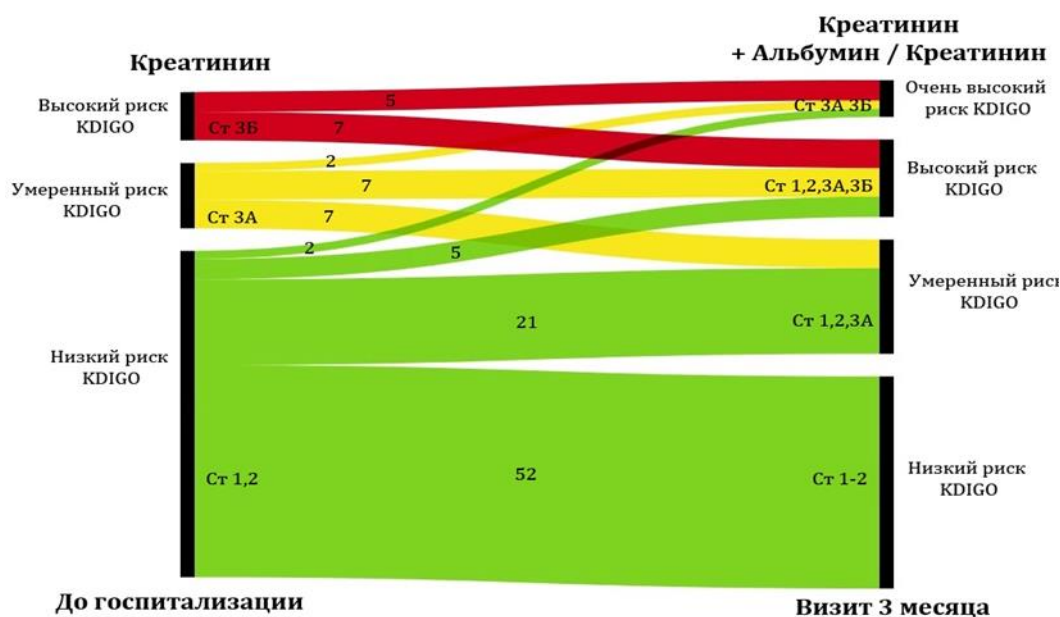


Рисунок 14 – Оценка риска KDIGO в зависимости от наличия данных об уровне альбуминурии

При сравнении пациентов с различным уровнем альбуминурии при поступлении выявлено, что группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, частоте сопутствующих заболеваний, за исключением ХБП. У пациентов в группах А2 и А3 была хуже функция почек при выписке, отмечались более высокие показатели мочевой кислоты, мочевины при поступлении (таблица 26).

При оценке застоя среди групп с различным уровнем альбуминурии при поступлении (таблица 26) были выявлены более высокие уровни NT-proBNP в группе А3 по сравнению с А2 и А1 при поступлении и при выписке.

По данным ультразвуковых методов оценки застоя отмечено большее количество В-линий по данным УЗИ легких при поступлении и при выписке у пациентов с повышением альбуминурии.

Таблица 26 – Клинико-демографическая характеристика, основные лабораторные и инструментальные показатели включенных пациентов в зависимости от выраженности альбуминурии при поступлении

Параметр	A1 (n=66)	A2 (n=36)	A3 (n=6)	P
Пол, муж, n (%)	36 (54,5)	24 (66,6)	4 (66,6)	0,312
Возраст, годы Me (Q1-Q3)	70 (61;77)	69 (62;74)	69 (59;76)	0,398
Длительность ХСН, годы Me (Q1-Q3)	2 (1;5)	2 (1;5)	3 (2;8)	0,455
ФВ, % (B1) Me (Q1-Q3)	47 (37; 54)	41 (35; 50)	34 (32; 46)	0,293
ФВ<40%, n (%)	25 (37,9)	15 (41,7)	4 (66,6)	0,385
АГ, n (%)	60 (90,9)	34 (94,4)	5 (83,3)	0,276
ИБС, n (%)	35 (53,0)	16 (44,4)	4 (66,6)	0,135
СД 2, n (%)	22 (33,3)	13 (36,1)	3 (50,0)	0,211
ХБП, n (%)	15 (22,7)	9 (25,0)	4 (66,6)	0,037 P A1 – A 3 = 0,031
B1				
Креатинин сыворотки, мкмоль/л (до включения) Me (Q1-Q3)	92 (76; 107)	90 (81; 106)	104 (95;127)	0,452
Креатинин сыворотки, мкмоль/л (B1) Me (Q1-Q3)	99 (85; 119)	102(90; 139)	119 (113; 120)	0,319
СКФ <60 мл/мин/1,73м2 (B1), n (%)	30 (45,5)	17 (47,2)	4 (66,7)	p=0,609
NT-proBNP, пг/мл (B1) Me (Q1-Q3)	1240 (576; 2234)	1663 (833;2775)	3688 (1811;11330)	0,002 pA 3 – A1 = 0,001 pA 3 – A2 = 0,018
Мочевина, ммоль/л (B1) Me (Q1-Q3)	8 (7;9)	8 (6;12)	11 (8;21)	0,010 pA 3 – A1 = 0,008 pA 3 – A2 = 0,02
Мочевая кислота, ммоль/л (B1) Me (Q1-Q3)	386 (315;458)	469 (363;534)	480 (383;599)	0,012 pA2 – A1 = 0,034
Гемоглобин, г/л M ± SD	123,0 ± 25,0	129,1 ± 25,2	128,2 ± 26,4	0,246

УЗИ легких, В-линии (В1) Ме (Q1-Q3)	12 (4;23)	17 (10;30)	25 (9; 35)	0,008 pA2 – A1 = 0,019
В2				
Креатинин сыворотки, мкмоль/л (В2) Ме (Q1-Q3)	100 (85; 118)	105 (90;132)	128 (118; 144)	0,024* pA1 – A3 = 0,025
СКФ <60 мл/мин/1,73м ² (В2), n (%)	30 (45,5)	19 (52,8)	4 (66,7)	p=0,526
NT-proBNP, пг/мл (В2) Ме (Q1-Q3)	885 (361;1476)	1448 (793;1907)	2027 (1624;4140)	< 0,001 pA3 – A1 < 0,001 pA3 – A2 = 0,036
УЗИ легких, В-линии (В2) Ме (Q1-Q3)	3 (0;7)	7 (3;16)	11 (5;24)	<0,001 pA2 – A1 = 0,001 pA3 – A1 = 0,011

Примечание: АГ – артериальная гипертония, В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, УЗИ – ультразвуковое исследование, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Ме (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль, М ± SD — средняя арифметическая величина (М), стандартное отклонение (SD), NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида

По протоколу VExUS венозный застой был более выражен в группах А2 и А3 по сравнению с А1 при поступлении в стационар (рисунок 15).

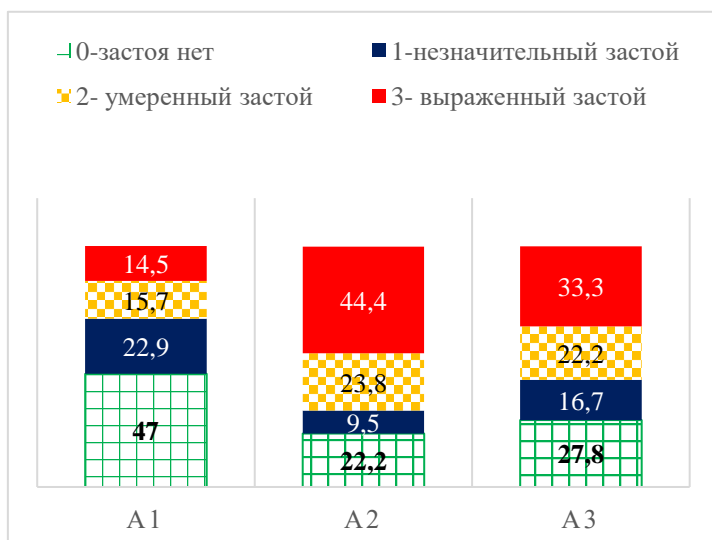


Рисунок 15 – Тяжесть венозного застоя по протоколу VExUS при поступлении (B1) при различном уровне альбуминурии при поступлении $p < 0,001$.

При выписке значимых различий получено не было (рисунок 16).

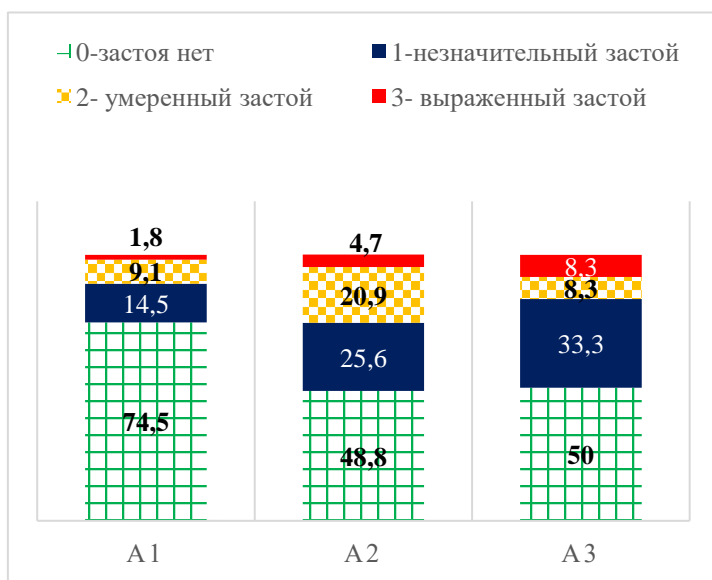


Рисунок 16 – Тяжесть венозного застоя по протоколу VExUS при выписке (B2) при различном уровне альбуминурии при поступлении, $p=0,151$

При оценке застоя в почечной вене, отмечена связь застойных явлений с уровнем альбуминурии только при поступлении (рисунок 17, рисунок 18).

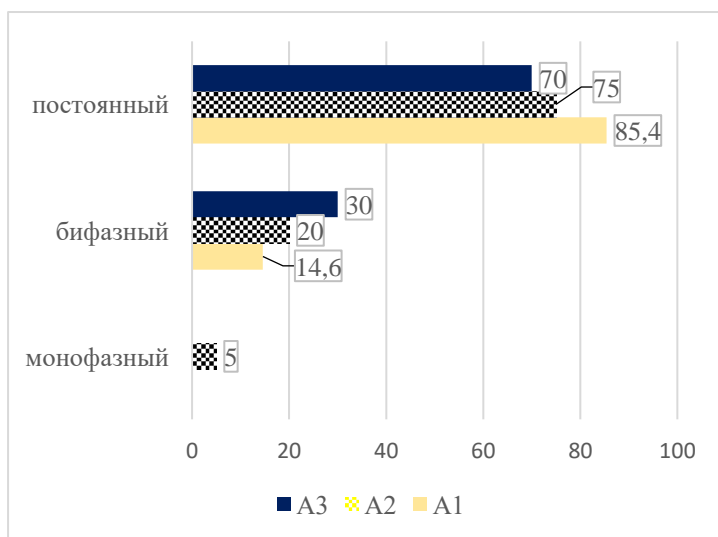


Рисунок 17 – Оценка застоя в почечной вене при поступлении (B1) в группах альбуминурии, $p=0,042$

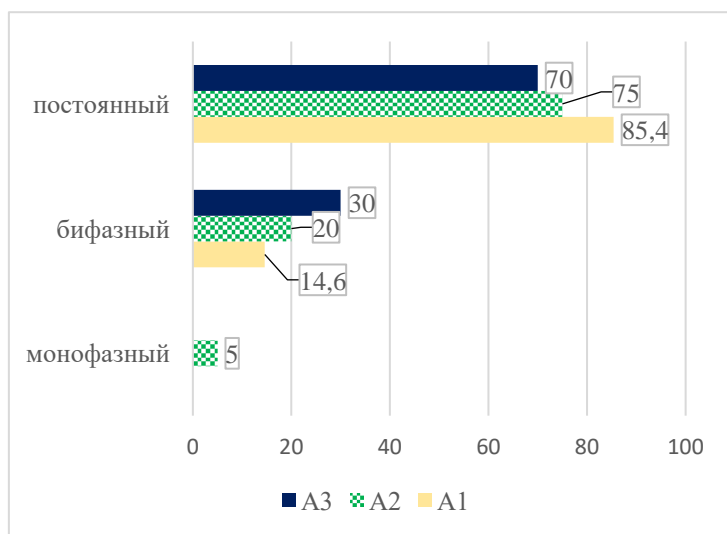


Рисунок 18 – Оценка застоя в почечной вене при выписке (B2) в группах альбуминурии, $p=0,474$

Назначение болезнь-модифицирующей терапии при выписке было одинаково во всех трех группах. В группе A1 средние дозы петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид) были статистически значимо ниже, чем в группах A2 и A3, что связано с большими застойными явлениями в этих группах (таблица 27).

Таблица 27 – Медикаментозная терапия пациентов с ОДХСН при выписке (n=108)

Параметр	A1 (n=66)	A2 (n=36)	A3 (n=6)	P
Доза петлевого диуретика (B0), мг/сут Me (Q1-Q3)	0 (0;20)	0 (0;25)	40 (10; 40)	0,176
Доза петлевого диуретика (B1),мг/сут Me (Q1-Q3)	80 (40; 80)	90 (60;120)	90 (80;115)	0,048
Доза петлевого диуретика (B2), мг/сут	40 (30;75)	60 (40;80)	60 (40;80)	0,011

Ме (Q1-Q3)				
Оптимальность терапии GDMT балл (B0) Ме (Q1-Q3)	4 (3;5)	3 (2;4,25)	2,5 (2;3,75)	0,343
Оптимальность терапии GDMT балл (B1) Ме (Q1-Q3)	6 (4;7)	5,5 (4;6)	6 (4,5;6,8)	0,806
Оптимальность терапии GDMT балл (B2) Ме (Q1-Q3)	6 (5;7)	6 (4;6)	6 (5;6,8)	0,66

Примечание: B0 –до включения в исследование, B1 – визит при поступлении, B2 – визит при выписке, Ме (Q1-Q3) — медиана, 25й и 75й процентиль

3.2.2. Изучение распространенности персистирования альбуминурии через 3, 6 и 12 месяцев, сравнение пациентов с персистированием и без, определение факторов риска персистирования

Через 12 месяцев наблюдения была выделена группа персистирующей альбуминурии. 23,3% (n=24/103) пациентов имели персистирующую альбуминурию. Группы пациентов с персистирующей альбуминурией и без персистирования альбуминурии в течение амбулаторного наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту и остальным клинико-демографическим характеристикам (таблица 28).

Таблица 28 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с персистирующей альбуминурией (альбуминурия «+») и без персистирования (альбуминурия «-») (n=103).

Параметр	Альбуминурия «+» (n=24)	Альбуминурия «-» (n=79)	p
Возраст, годы, Ме (IQR)	71,5 (65,5;75)	71 (60;75)	0,504
Пол муж, n (%)	16 (66,7)	44 (56,4)	0,479
Длительность ХСН, годы, Ме (IQR)	2 (1;10)	2 (0,62;3)	0,085
ИБС, n (%)	13 (54,2)	40 (50,6)	0,762
АГ, n (%)	24 (100,0)	70 (88,6)	0,112
ФП, n (%)	44 (55,7)	17 (70,8)	0,415

СД2, n (%)	25 (31,6)	12 (15,2)	0,140
Анемия, n (%)	12 (50,0)	33 (41,8)	0,477
Ожирение, n (%)	7 (46,7)	20 (41,7)	0,772
ФВ,% Me (IQR)	48 (37; 54)	47 (35;54)	0,965
САД мм рт. ст. (B1)	130,4 ± 16,0	128,0 ± 21,1	0,682
ДАД мм рт. ст. (B1)	72,6 ± 14,4	71,4 ± 12,7	0,728
Диагноз ХБП на момент госпитализации	10 (41,7)	17 (21,5)	0,065

Примечание: АГ – артериальная гипертония, В1 – визит при поступлении, ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Me (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль, $M \pm SD$ — средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (SD), NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида

Болезнь-модифицирующая терапия групп с персистирующей альбуминурией и без как в стационаре, так и на амбулаторном этапе не имела статистически значимых различий, а диуретическая терапия была статистически значимо выше в группе персистирующей альбуминурии как стационарно, так и амбулаторно (Таблица 29).

Таблица 29 – Медикаментозная терапия пациентов с персистирующей альбуминурией (альбуминурия «+») и без персистирования (альбуминурия «-») (n=103)

Параметр	Альбуминурия «+» (n=24)	Альбуминурия «-» (n=79)	p
Балл терапии GDMT B0	3 (2;4)	4 (3;5)	0,356
Балл терапии GDMT B1	5 (4;6)	6 (4;7)	0,171
Балл терапии GDMT B2	5,5 (4,75;6)	6 (5; 7)	0,107
Балл терапии GDMT M3	6 (4;7)	5 (4;6)	0,462

Балл терапии GDMT M6	6 (4;8)	6 (4;7)	0,551
Балл терапии GDMT M12	6 (4;8)	6 (4,5;7)	0,837
Доза диуретика, мг/сут B1	90 (60;120)	80 (60;100)	0,109
Доза диуретика, мг/сут B2	80 (55;80)	60 (40;80)	0,003
Доза диуретика, мг/сут M3	40 (40;80)	40 (20;40)	0,006
Доза диуретика, мг/сут M6	80 (40;80)	40 (20;40)	<0,001
Доза диуретика, мг/сут M12	40 (40;80)	40 (20;40)	0,016

Примечание: B0 – до госпитализации, B1 – визит при поступлении, B2 – визит при выписке, M3 – визит через 3 месяца после выписки, M6 – визит через 6 месяцев после выписки, M12 – визит через 12 месяцев после выписки, Me (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль

Пациенты с персистирующей альбуминурией имели выше уровень застойных явлений, определенных как клинически, так и инструментально (Таблица 30).

Таблица 30 – Характеристика застоя пациентов с персистирующей альбуминурией (альбуминурия «+») и без персистирования (альбуминурия «-») (n=103)

Параметр	Альбуминурия «+» (n=24)	Альбуминурия «-» (n=79)	p
ШОКС балл (B1)	7,5 (6,75;9)	6 (5;8)	0,037
ШОКС балл (B2)	4 (3;5)	3 (2;5)	0,300
ШОКС, баллы (M3)	5 (2;6)	3 (2;4)	0,037
ШОКС, баллы (M6)	4,5 (3;6)	3 (2;4)	0,035
ШОКС, баллы (M12)	6 (3,75;8)	3 (2;4)	<0,001
VExUS, степень≥1, n (%) (B1)	14 (58,3)	45 (57,0)	0,905
VExUS, степень≥1, n (%) (B2)	9 (37,5)	16 (20,3)	0,105
VExUS, степень≥1, n (%) (M3)	12 (50,0)	19 (24,1)	0,052

VExUS, степень \geq 1, n (%) (M6)	18 (75,0)	19 (24,1)	0,002
VExUS, степень \geq 1, n (%) (M12)	22 (91,7)	44 (55,7)	0,001
УЗИ легких, В-линии (B1)	22 (12;40)	15 (5;26,5)	0,057
УЗИ легких, В-линии (B2)	8 (3;17)	3 (1;12)	0,045
УЗИ легких, В-линии (M3)	8 (4,3;23)	4 (1;9)	0,010
УЗИ легких, В-линии (M6)	8 (3;16)	3 (1;8)	0,021
УЗИ легких, В-линии (M12)	7,5 (3;14,25)	3 (1;6)	0,001
NTproBNP пг/мл (B1)	1865 (609; 2486)	1258 (538;2838)	0,786
NTproBNP пг/мл (B2)	1444 (888,5;1732)	946 (349,75;1780,25)	0,255
NTproBNP, пг/мл (M3)	645 (318;1502)	594 (259,75;1090)	0,769
NTproBNP, пг/мл (M6)	790 (400;2000)	716 (349,85;1440,5)	0,530
NTproBNP, пг/мл (M12)	864 (318,5;2946,5)	576,5 (221,75;1187)	0,118

Примечание: B0 – до госпитализации, B1 – визит при поступлении, B2 – визит при выписке, M3 – визит через 3 месяца после выписки, M6 – визит через 6 месяцев после выписки, M12 – визит через 12 месяцев после выписки, Me (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й перцентиль, NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида

Пациенты с персистирующей альбуминурией достоверно чаще имели ДЖ (таблица 31).

Таблица 31 – Основные показатели лабораторных данных пациентов с персистирующей альбуминурией (альбуминурия «+») и без персистирования (альбуминурия «-») (n=103)

Параметр	Альбуминурия «+» (n=24)	Альбуминурия «-» (n=79)	p
СКФ мл/мин (B0)	61 (48;86)	70 (54,5;84,5)	0,419
СКФ мл/мин (B1)	58,8 \pm 21,6	65,2 \pm 20,2	0,182
СКФ мл/мин (B2)	56,5 \pm 17,4	62,9 \pm 20,6	0,176
СКФ мл/мин (M3)	67,5 \pm 21,9	68,9 \pm 22,0	0,790
СКФ мл/мин (M12)	61,5 (39,5;74)	67 (48;86)	0,137

ДЖ (МЗ) , n (%)	24 (100,0)	55 (69,6)	<0,001
Ферритин, мкг/л (МЗ)	56 (29;90)	94 (45,5;161)	0,011
Сывороточное железо, мкмоль/л (МЗ)	10 (7;13)	13,7 (9,6;19,3)	0,005
КНТЖ, % (МЗ)	12,8 (8,9;18,4)	20,6 (13,2;26,8)	0,002
Трансферрин, г/л (МЗ)	3,0 ± 0,5	2,9 ± 0,5	0,441
Мочевина ммоль/л, Ме (IQR)	7,5(6,3;10,4)	7,4 (6,2;9,4)	0,786
Мочевая кислота ммоль/л, Ме (IQR)	440 (386;527)	382 (314; 465)	0,026

Примечание: В0 – до госпитализации, В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, МЗ – визит через 3 месяца после выписки, М6 – визит через 6 месяцев после выписки, М12 – визит через 12 месяцев после выписки, Ме (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль, М ± SD — средняя арифметическая величина (М), стандартное отклонение (SD)

Более высокая частота и тяжесть почечного венозного застоя по протоколу VExUS через 3, 6 и 12 месяцев амбулаторного наблюдения была отмечена в группе пациентов с персистирующей альбуминурией (рисунок 19, рисунок 20, рисунок 21).

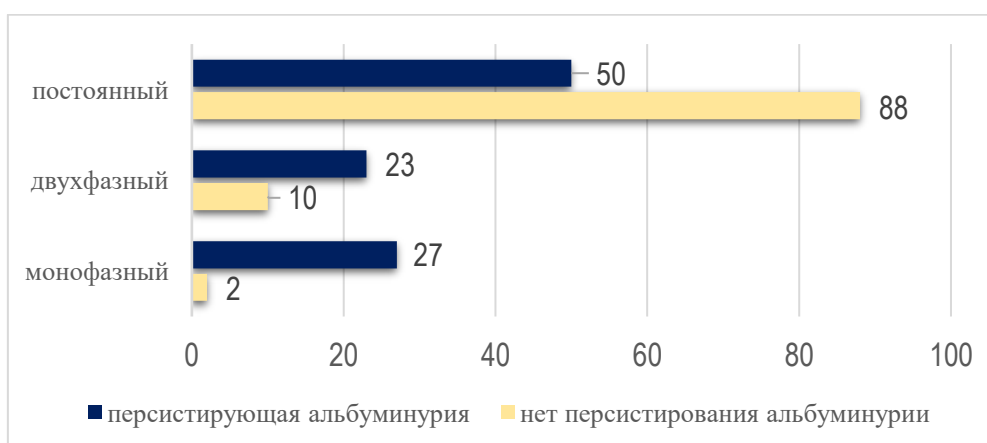


Рисунок 19 – Выраженность почечного застоя в группах персистирующей альбуминурии и отсутствия персистирования на визите 3 месяца (%), $p=0,002$



Рисунок 20 – Выраженность почечного застоя в группах персистирующей альбуминурии и отсутствия персистирования на визите 6 месяцев (%), $p=0,017$

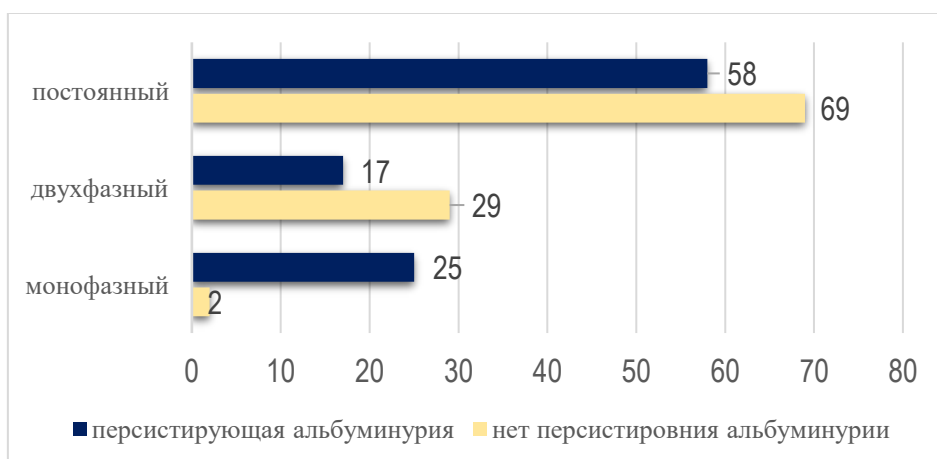


Рисунок 21 – Выраженность почечного застоя в группах персистирующей альбуминурии и отсутствия персистирования на визите 12 месяцев (%), $p=0,043$.

3.2.3. Изучение распространенности ускоренного прогрессирования ХБП через 12 месяцев, сравнение пациентов с ускоренным прогрессированием и без, определение факторов риска ускоренного прогрессирования

Через 12 месяцев наблюдения диагноз ХБП имели 45,6% пациентов ($n=47/103$). Почти половина пациентов (51%, $n=24/47$) с диагнозом ХБП имела прогрессирование ХБП в течение года наблюдения. В Таблице 32 представлены результаты сравнения основных клинико-демографических

характеристик групп пациентов с прогрессирующей ХБП и с ХБП без признаков прогрессии.

Таблица 32 – Сравнение пациентов с ускоренным прогрессированием ХБП и без. Клинико-демографическая характеристика (n=47)

Параметр	ХБП без признаков прогрессии (n=23)	Прогрессирование ХБП (n=24)	p
Возраст, годы, Me (IQR)	71,4 ± 7,4	71,9 ± 7,9	0,817
Пол, муж, n (%)	14 (60,9)	11 (44,0)	0,243
Длительность ХСН, годы	2 (1;5)	2 (1;7)	0,817
ИБС, n (%)	14 (60,9)	12 (48,0)	0,371
АГ, n (%)	22 (95,7)	23 (92,0)	1,000
СД2, n (%)	7 (30,4)	10 (41,6)	0,377
ФП, n (%)	14 (60,8)	17 (68,0)	0,555
СД, n (%)	7 (30,4)	10 (40,0)	0,377
Анемия, n (%)	14 (60,8)	11 (45,8)	0,3
Курение, n (%)	9 (39,1)	5 (20,0)	0,207
ФВ, % (B1)	38 (34; 48)	51 (38,8; 55)	0,041
ФВ, % (M12)	41 (31;48,5)	53 (43; 55)	0,038

Примечание: АГ – артериальная гипертония, B1 – визит при поступлении, M12 – визит 12 месяцев, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Me (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль, $M \pm SD$ — средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (SD)

Группы пациентов с прогрессирующей ХБП и с ХБП без признаков прогрессии были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, однако, медианные значения ФВ, определенные при поступлении в стационар, а также через 12 месяцев наблюдения были статистически значимо выше в группе пациентов с прогрессированием ХБП (таблица 32).

При сравнении проводимой базовой терапии СН в группах с прогрессирующим ХБП и с ХБП без признаков прогрессии как на догоспитальном этапе, так и в дальнейшем на амбулаторном этапе значимых различий в проводимой терапии выявлено не было. Различия отмечались только на стационарном этапе, пациенты с прогрессирующим ХБП имели ниже балл базовой терапии СН ($p=0,042$) (таблица 33)

Таблица 33 – Сравнение проводимой медикаментозной терапии у пациентов с прогрессирующим ХБП и без прогрессирования ХБП ($n=47$).

Параметр	ХБП без признаков прогрессии (n=23)	Прогрессирование ХБП (n=24)	p
Балл терапии GDMT B0	3,9 ± 1,9	3,6 ± 1,6	0,525
Балл терапии GDMT B1	5,9 ± 1,7	4,9 ± 1,9	0,042
Балл терапии GDMT B2	6,0 ± 1,7	5,2 ± 1,9	0,137
Балл терапии GDMT M3	5 (4;6)	6 (4;6)	0,705
Балл терапии GDMT M6	6,0 ± 2,2	6,0 ± 1,9	1,000
Балл терапии GDMT M12	6 (4,5;8)	6 (4;7)	0,496
Доза петлевых диуретиков, мг/сут. B1	80 (60;120)	80 (60;90)	0,33
Доза петлевых диуретиков, мг/сут. (B2)	80 (40;80)	80 (40;80)	0,827
Доза петлевых диуретиков, мг/сут. M3	40 (20;40)	40 (40;80)	0,504
Доза Петлевые диуретики, мг/сут. M6	40 (40;80)	40 (20;80)	0,128
Доза петлевых диуретиков, мг/сут. M12	40 (35;50)	60 (40;80)	0,113

Примечание: B1 – визит при поступлении, B2 – визит при выписке, M3 – визит через 3 месяца после выписки, M6 – визит через 6 месяцев после выписки, M12 – визит через 12 месяцев после выписки, Me (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль, $M \pm SD$ — средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (SD)

Проводилось сравнение групп пациентов с прогрессирующим ХБП и без признаков прогрессии ХБП через 12 месяцев наблюдения по основным клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам застойных явлений. Пациенты с прогрессирующим ХБП имели статистически значимо выше застой по данным VExUS на амбулаторном визите через 3 месяца, и статистически ниже уровни NTproBNP при поступлении в стационар, а также через 12 месяцев наблюдения (таблица 34).

Таблица 34 – Сравнение основных характеристик застойных явлений у пациентов с прогрессирующим ХБП и без прогрессирования ХБП (n=47).

Параметр	ХБП без признаков прогрессии (n=23)	Прогрессирование ХБП (n=24)	p
ШОКС балл (B1)	7,1 ± 1,9	6,9 ± 2,2	0,679
ШОКС, балл (B2)	3,9 ± 1,9	3,9 ± 2,3	0,939
ШОКС, балл (M3)	3,2 ± 2,0	3,8 ± 2,3	0,363
ШОКС, балл (M6)	3,8 ± 2,3	3,2 ± 2,2	0,435
ШОКС, баллы (M12)	3,9 ± 2,6	3,1 ± 1,3	0,277
VExUS, степень ≥1, n (%) (B1)	15 (65,2)	11 (45,8)	0,141
VExUS, степень ≥1, n (%) (B2)	9 (39,1)	7 (29,2)	0,543
VExUS, степень ≥1, n (%) (M3)	7 (30,4)	15 (62,5)	0,045
VExUS, степень ≥1, n (%) (M6)	13 (56,5)	10 (41,6)	0,505
VExUS, степень ≥1, n (%) (M12)	13 (56,5)	7 (29,1)	0,264
УЗИ легких, В-линии (B1)	17,5 (10;31,25)	12 (4;23)	0,162
УЗИ легких, В-линии (B2)	2,5 (0,75;8,5)	7 (3;16,3)	0,069
УЗИ легких, В-линии (M3)	1434 (791;1799)	1183,5 (667,5; 1825)	0,614
УЗИ легких, В-линии (M6)	7 (6;11,75)	3 (0,5;8)	0,075
УЗИ легких, В-линии (M12)	7 (3;16,25)	2,5 (0,75;8,5)	0,069
NTproBNP, пг/мл (B1)	1865 (1311; 3787)	726,5 (371,25; 2424,00)	0,028
NTproBNP, пг/мл (B2)	1434 (791; 1799)	1183,5 (667,5;1825)	0,614

NTproBNP, пг/мл (M3)	1367 (548; 1890)	456,5 (185;1029,5)	0,060
NTproBNP, пг/мл (M6)	1641 (615,25;2607,75)	592 (259,75; 1817,5)	0,126
NTproBNP, пг/мл (M12)	1887,5 (1260;2781)	370 (200;1316)	0,026

Примечание: В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, М3 – визит через 3 месяца после выписки, М6 – визит через 6 месяцев после выписки, М12 – визит через 12 месяцев после выписки, Me (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль, $M \pm SD$ — средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (SD), NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида

При сравнении основных параметров, характеризующих функцию почек у пациентов с прогрессированием ХБП и без прогрессирования ХБП было выявлено, что пациенты с прогрессированием ХБП имели статистически значимо ниже уровень базовой СКФ: 48 (39;56) против 68 (50;82,5) в группе ХБП без признаков прогрессии, $p=0,002$. По уровню альбуминурии, мочевины и мочевой кислоты группы с прогрессированием ХБП и без прогрессирования ХБП различий не имели.

3.2.4. Изучение частоты развития ХБП de novo через 12 месяцев, сравнение пациентов с ХБП de novo и без ХБП через 12 месяцев, определение факторов риска развития ХБП de novo

Через 12 месяцев наблюдения диагноз ХБП de novo имели 19,4% пациентов ($n=20/103$). В таблице 35 представлены результаты сравнения основных клинико-демографических характеристик групп пациентов с ХБП de novo и без ХБП. Группы пациентов с ХБП de novo и без ХБП были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (таблица 35).

Таблица 35 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХБП de novo и без ХБП через 12 месяцев ($n=77$)

Параметр	Норма ($n=56$)	ХБП de novo ($n=21$)	p
Возраст, годы, Me (IQR)	69 (58;75)	70,5 (64;74)	0,247

Пол, муж, n (%)	35 (62,5)	15 (71,4)	0,312
Длительность ХСН (годы)	1 (0;3)	2 (1;6)	0,174
ИБС, n (%)	28 (50,0)	13 (61,9)	0,221
ГБ, n (%)	51 (91,1)	20 (95,2)	0,330
ФП, n (%)	32 (57,1)	11 (52,3)	0,991
СД2, n (%)	20 (35,7)	8 (38,1)	0,991
ФВ<40% (B1)	22 (39,2)	10 (47,6)	0,373
ФВ, % (B1)	45 (34;54)	40 (36;49)	0,715
Анемия, n (%)	33 (58,9)	12 (57,1)	0,13
САД, мм.рт.ст. (B1)	127,1 ± 21,1	132,4 ± 15,3	0,347
САД, мм.рт.ст. (B2)	115,9 ± 19,2	120,0 ± 17,0	0,460
ДАД, мм.рт.ст. (B1)	71,1 ± 13,0	74,0 ± 13,0	0,380
ДАД, мм.рт.ст. (B2)	67 (60;70)	66 (61;70)	0,942

Примечание: АГ – артериальная гипертония, B1 – визит при поступлении, B2 – визит при выписке, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Me (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль, M ± SD – средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (SD)

При сравнении проводимой базовой терапии СН в группах с ХБП de novo и без ХБП через 12 месяцев наблюдения на догоспитальном этапе статистических различий в группах не было.

В стационаре пациенты из группы ХБП de novo получали выше дозы диуретической терапии, как при поступлении, так и при выписке, по баллам получаемой болезнь-модифицирующей терапии группы были сопоставимы.

На амбулаторном этапе пациенты группы ХБП de novo имели выше балл болезнь-модифицирующей терапии СН и получали выше дозы диуретической терапии через 6 и 12 месяцев наблюдения (таблица 36).

Таблица 36 – Сравнение проводимой медикаментозной терапии у пациентов с ХБП de novo и без ХБП через 12 месяцев наблюдения (n=77).

Параметр	норма (n=56)	ХБП de novo (n=21)	p
Балл терапии GDMT B0	3,5 (2;5)	3 (2,75; 4,25)	0,993
Балл терапии GDMT B1	6 (4;6,5)	6 (5;7)	0,434
Балл терапии GDMT B2	6 (5;7)	6 (5;7,25)	0,606
Балл терапии GDMT M3	5,2 ± 2	5,8 ± 2	0,305
Балл терапии GDMT M6	6 (4;7)	7 (6;8)	0,046
Балл терапии GDMT M12	6 (5;7)	7 (6;9)	0,048
Доза петлевого диуретика, мг/сут.(B0)	0 (0;20)	20 (0;40)	0,055
Доза петлевого диуретика, мг/сут.(B1)	80 (40;100)	90 (80;120)	0,021
Доза петлевого диуретика, мг/сут. (B2)	40 (40;80)	80 (40;90)	0,012
Доза петлевого диуретика, мг/сут. (M3)	40 (20;40)	40 (40;80)	0,095
Доза петлевого диуретика, мг/сут. (M6)	40 (20; 40)	40 (40;80)	<0,001
Доза петлевого диуретика, мг/сут. (M12)	40 (20;40)	40 (40;80)	0,003

Примечание: B0 – до госпитализации, B1 – визит при поступлении, B2 – визит при выписке, M3 – визит через 3 месяца после выписки, M6 – визит через 6 месяцев после выписки, M12 – визит через 12 месяцев после выписки, Me (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль, M ± SD — средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (SD)

Проводилось сравнение групп пациентов с ХБП de novo и без ХБП через 12 месяцев наблюдения по основным клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам застойных явлений.

Пациенты с ХБП de novo имели статистически значимо выше застой при выписке из стационара по данным ШОКС, VExUS, УЗИ легких.

При амбулаторном наблюдении пациенты с ХБП de novo также имели выше уровень застойных явлений по клиническим, лабораторным и инструментальным данным обследования (таблица 37).

Таблица 37 – Сравнение основных характеристик застойных явлений у пациентов с ХБП de novo и без ХБП через 12 месяцев наблюдения (n=77)

Параметр	норма (n=56)	ХБП de novo (n=21)	p
ШОКС балл (B1)	7,2 ± 3,3	7,1 ± 2,3	0,253
ШОКС, баллы (B2)	2,5 (1,25;5)	4,5 (4;6)	0,020
ШОКС, баллы (M3)	3,4 ± 1,8	4,3 ± 2,1	0,086
ШОКС, баллы (M6)	2,8 ± 1,7	4,3 ± 2,4	0,015
ШОКС, баллы (M12)	3 (2;5)	3 (1,5;6)	0,991
VExUS, степень≥1, n (%) (B1)	33 (58,9)	13 (61,9)	0,577
VExUS, степень≥1, n (%) (B2)	9 (16,1)	11 (52,3)	<0,001
VExUS, степень≥1, n (%) (M3)	7 (12,5)	12 (57,1)	<0,001
VExUS, степень≥1, n (%) (M6)	6 (10,7)	11 (52,4)	<0,001
VExUS, степень≥1, n (%) (M12)	12 (21,4)	8 (38,1)	0,042
УЗИ легких, В-линии (B1)	15 (5;27)	17,5 (12;28)	0,119
УЗИ легких, В-линии (B2)	3 (0,5;10,5)	8 (3,5;16,5)	0,05
УЗИ легких, В-линии (M3)	4 (1;9,5)	8 (4,8; 23)	0,012
УЗИ легких, В-линии (M6)	2 (1;6)	11 (6;15)	<0,001
УЗИ легких, В-линии (M12)	2 (0;4)	6,5 (5;7,25)	0,031
NTproBNP, пг/мл (B1)	1230 (489;2387)	1626 (887;2416)	0,436
NTproBNP, пг/мл (B2)	946 (261;1594)	1296 (888; 1680)	0,205
NTproBNP, пг/мл (M3)	574 (256;919)	944 (480; 1849)	0,069
NTproBNP, пг/мл (M6)	603 (261; 1003)	1067 (599;1876)	0,051
NTproBNP, пг/мл (M12)	505 (194; 963)	1290 (267; 2280)	0,020

Примечание: B1 – визит при поступлении, B2 – визит при выписке, M3 – визит через 3 месяца после выписки, M6 – визит через 6 месяцев после выписки, M12 – визит через 12 месяцев после выписки, Me (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль, M ± SD — средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (SD), NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида

При сравнении основных параметров, характеризующих функцию почек у пациентов с ХБП de novo и без ХБП через 12 месяцев наблюдения было выявлено, группы были сопоставимы по уровню базовой СКФ. Уровень альбуминурии был значимо выше в группе ХБП de novo при амбулаторном наблюдении.

Пациенты, развившие ХБП de novo, статистически чаще переносили ОБП и ОПП во время госпитализации (таблица 38).

Таблица 38 – Сравнение основных лабораторных характеристик пациентов с ХБП de novo и без ХБП через 12 месяцев наблюдения (n=77)

Параметр	норма (n=56)	ХБП de novo (n=21)	p
СКФ мл/мин (V0)	80,0 ± 19,2	78,4 ± 14,1	0,670
СКФ мл/мин (V1)	69,4 ± 20,2	57,5 ± 19,4	0,015
СКФ мл/мин (V2)	72,6 ± 19,2	61,5 ± 21,4	0,031
СКФ мл/мин (M3)	79,4 ± 18,2	70,0 ± 19,9	0,071
СКФ мл/мин (M6)	80,6 ± 17,7	65,5 ± 23,0	0,019
СКФ мл/мин (M12)	77 (66; 92)	62 (47; 74)	< 0,001
Дельта СКФ, % (V0-M3)	0,97 (-11;8,8)	-6,25 (-26;-1,14)	0,008
Дельта СКФ, % (V0-M12)	-2,37 (-10,7;9,4)	-38,5 (-60,48;1,05)	0,001
Мочевина, ммоль/л	7,0 (5,5;8,2)	7,5 (6 ;9,4)	0,303
Альбуминурия, мг/сут V1	14 (4;49)	32 (0;125)	0,09
Альбуминурия, мг/сут V2	10,9 (0;34)	34 (0;131,5)	0,154
Альбуминурия, мг/сут M3	12 (0; 24)	73 (23;158)	< 0,001
Альбуминурия, мг/сут M6	10 (0; 23,5)	54 (25;120)	< 0,001
Альбуминурия, мг/сут M12	8 (0;21)	28 (10;61)	<0,001
ОБП при госпитализации, n (%)	24 (42,8)	16 (76,2)	0,004
ОПП при госпитализации, n (%)	8 (14,3)	9 (42,8)	0,004

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОБП – острая болезнь почек, ОПП – острое повреждение почек, V0 – до госпитализации, V1 – визит при поступлении, V2 –

визит при выписке, М3 – визит через 3 месяца после выписки, М6 – визит через 6 месяцев после выписки, М12 – визит через 12 месяцев после выписки, Me (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й перцентиль, $M \pm SD$ — средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (SD)

3.2.5. Изучение частоты развития комбинированного почечного исхода (прогрессирование стадии ХБП, развитие ХБП de novo, снижение СКФ > 5 мл/мин/1,73м² при ХБП) через 12 месяцев, сравнение пациентов с и без прогрессирования ХБП, определение факторов риска

Частота развития комбинированного почечного исхода (развитие ХБП de novo, прогрессирование стадии ХБП и/или снижение СКФ > 5 мл/мин/1,73м² при ХБП) через 12 месяцев составила 42%

На рисунке представлены данные о частоте развития вариантов комбинированного почечного исхода (рисунок 22)

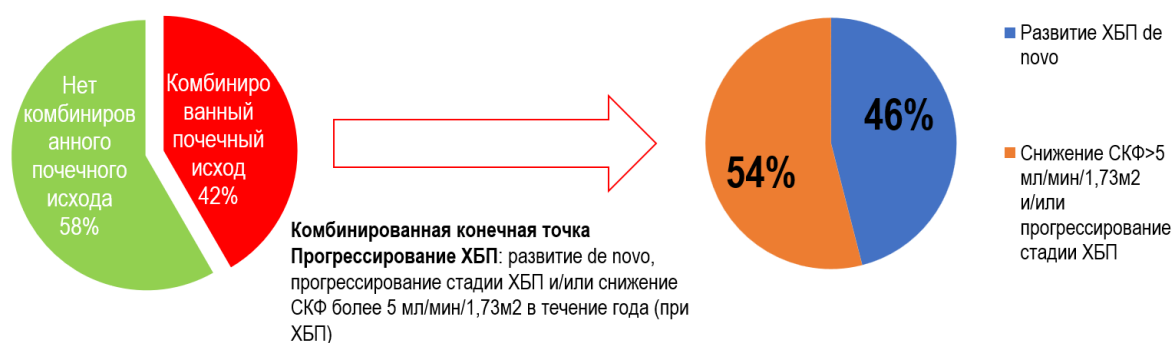


Рисунок 22 – Распространенность вариантов комбинированного почечного исхода через 12 месяцев наблюдения (n=108)

Основные характеристики групп пациентов по отношению к достижению комбинированной почечной конечной точки представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Клинико-демографическая характеристика, основные лабораторные и инструментальные показатели включенных пациентов в зависимости от достижения почечной конечной точки.

	Без ХБП или со стабильной ХБП (n=63)	Развитие de novo/ прогрессирующее ХБП (n=45)	P
Клинико-демографические характеристики			
Пол, муж, n (%)	40 (64,5)	24 (53,3)	0,244
Возраст, годы	69 (58;74)	73 (66;77)	0,013
Длительность ХСН, годы	1 (0;3,7)	2 (1;8)	0,028
ФВ, % (B1)	45 (34;52)	44 (36;55)	0,613
ФВ <40% (B1), n (%)	25 (39,7)	19 (42,2)	0,791
АГ, n (%)	57 (90,5)	42 (93,3)	0,732
ФП, n (%)	35 (55,5)	29 (65,5)	0,643
ИБС, n (%)	30 (47,6)	25 (55,6)	0,416
СД 2, n (%)	22(34,9)	16 (35,5)	0,971
ОПП, n (%)	6 (9,5)	5 (11)	0,406
ОБП, n (%)	26 (41,3)	26 (57,8)	0,091
ШОКС, баллы поступление	7 (5;8)	7 (5;9)	0,613
ШОКС, баллы выписка	3 (2;5)	4 (2;5)	0,131
Лабораторные исследования поступление			
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м2 (за 3 месяца до госпитализации)	78 (67,5;90)	55 (45;74)	< 0,001
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	92 (81,83;110)	111 (94,55;139)	< 0,001
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м2)	68 (58,5;81,5)	51 (42;60)	< 0,001
Альбумин/креатинин в разовой порции мочи, мг/г	14 (4;44,5)	32 (0;125)	0,093
NT-proBNP, пг/мл	1230 (488,5; 2387)	1532,5 (610,25 ;2575,5)	0,550
Повышение NTproBNP, n (%)**	22 (34,9)	19 (42,2)	0,441
Мочевина, ммоль/л	6,98 (5,6;8,3)	8,5 (6,85;10,5)	0,011
Мочевина >8,3 ммоль/л, n (%)	12 (21,1)	18 (43,9)	0,015
Мочевая кислота, ммоль/л	377 (314;463)	433 (374; 495)	0,064
Мочевая кислота >360 ммоль/л, n (%)	25 (39,7)	28 (62,2)	0,021
Инструментальные исследования поступление			
УЗИ легких, В-линии	13 (4;27,7)	15,5 (8,25;29)	0,272
VExUS, степень≥1, n (%)	37 (58,7)	25 (55,6)	0,742
Терапия поступление			
Доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид)	80 (40;100)	80 (60;120)	0,024

Доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид)>80 мг/сут. n (%)	18 (28,6)	18 (40,0)	0,214
Лабораторные исследования выписки			
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	95 (81,5;108,5)	118 (104;137)	< 0,001
СКФ (СКД-ЕPI), мл/мин/1,73м ²	68 (58,5;78,5)	49 (42;57)	< 0,001
Альбумин/креатинин в разовой порции мочи, мг/г	10,9 (0;23,05)	18 (0;124)	0,317
NT-proBNP, пг/мл	946 (261;1593)	1444 (758,50;1960)	0,074
Повышение NTproBNP, n (%)**	23 (63,9)	27 (87,1)	0,047
Инструментальные исследования выписки			
УЗИ легких, В-линии	4 (0,5;12)	5 (2;16)	0,158
VExUS, степень≥1, n (%)	9 (14,3)	17 (37,8)	0,005
Терапия выписки			
Доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид)	50 (40;80)	80 (40;80)	0,032
Доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид)>40 мг/сут. n (%)	31 (49,2)	31 (68,9)	0,041
Оптимальность терапии (балл)	6 (4,75;7)	6 (5;6)	0,443
Лабораторные исследования через 12 месяцев			
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	86 (76;102)	120 (103;137)	< 0,001
СКФ (СКД-ЕPI), мл/мин/1,73м ²	76 (66;91)	48 (38;61)	< 0,001
Альбумин/креатинин в разовой порции мочи, мг/г	8 (0;21)	28 (11;58)	< 0,001
NT-proBNP, пг/мл	544 (200;1070)	1059 (240;2356)	0,079
Повышение NTproBNP, n (%)**	21 (33,3)	18 (40,0)	0,047
Инструментальные исследования через 12 месяцев			
УЗИ легких, В-линии	2 (0;4)	6 (2;7)	0,032
VExUS, степень≥1, n (%)	12 (19,0)	12 (26,7)	0,69
Терапия через 12 месяцев			

Доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид)	40 (20;40)	40 (40;80)	0,06
Доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид)>40 мг/сут. n (%)	9 (14)	14 (31,1)	0,035
Оптимальность терапии (балл)	6 (4,75;7)	6 (4;8)	0,53

Примечание: АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Me (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль, $M \pm SD$ — средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (SD)

При однофакторном анализе значимыми факторами риска для комбинированного почечного исхода через год являлись: наличие ХБП в анамнезе ОР– 8,7 (95%ДИ 2,2 – 35, $p=0,002$), застой по VExUS при выписке ОР – 5,5 (95%ДИ 1,5 – 20, $p=0,008$), суточная доза петлевого диуретика при выписке > 40 мг ОР– 4,2 (95%ДИ 1,3 – 13, $p=0,012$), повышение уровня NT-proBNP, соответствующее ОДХСН, при выписке ОР– 4,2 (95%ДИ 1,2 – 15, $p=0,025$), уровень мочевой кислоты>360 ммоль/л при поступлении ОР – 4,1 (95%ДИ 1,4 – 12, $p=0,009$), принимаемая суточная доза петлевого диуретика при поступлении >80 мг ОР– 3,7 (95%ДИ 1,2 – 11, $p=0,019$), ОБП в период госпитализации ОР – 3,6 (95% ДИ 1,3 – 10, $p=0,017$), уровень мочевины>8,3 ммоль/л при поступлении ОР – 3,1 (95%ДИ 1 – 9, $p=0,037$), возраст ОР– 1,1 (95%ДИ 1 – 1,1, $p=0,017$).

При многофакторном анализе факторами риска неблагоприятного почечного исхода через один год являлись: возраст ОР=1,1, (95% ДИ 1-1,2, $p=0,041$), развитие ОБП в период госпитализации с ОДХСН ОР 8,6 (95%ДИ 1,1-67, $p=0,039$), ХБП в анамнезе ОР 28,5 (95%ДИ 2,5-317, $p=0,006$) (таблица 40).

Таблица 40 – Основные факторы риска достижения комбинированной почечной конечной точки через 12 месяцев наблюдения

Предикторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР, 95% ДИ	p	ОР, 95% ДИ	p
Диагноз ХБП на момент госпитализации	8,75; 2,17–35,02	0,002	28,48; 2,56 – 17,35	0,006
ОБП в период госпитализации	3,59; 1,26 – 10,24	0,017	8,6; 1,11 – 66,62	0,039
Возраст	1,068; 1,01 – 1,13	0,017	1,09; 1,004 – 1,18	0,041
VExUS, степень ≥ 1 при выписке	5,54 ; 1,56– 19,75	0,008	2,84 ; 0,44 – 18,52	0,275
Доза петлевого диуретика >40 мг/сутки при выписке	4,25; 1,38 – 13,09	0,012	3,4; 0,66 – 24,24	0,132
Повышение уровня NT-проBNP, соответствующее ОДХСН, при выписке	4,22; 1,2 – 14,9	0,025	1,66; 0,3 – 9,38	0,563
Мочевая кислота >360 ммоль/л при поступлении	4,08; 1,42– 11,73	0,009	2,8; 0,5 – 15,82	0,240
Доза петлевого диуретика >80 мг/сутки при поступлении	3,7; 1,23 – 11,16	0,019	2,7; 0,5 – 14,9	0,251
Мочевина $>8,3$ ммоль/л при поступлении	3,1; 1,2 – 9,12	0,037	1,055; 0,21 – 5,4	0,949

3.3. Оценка долгосрочных общих исходов в зависимости от функционального состояния почек

3.3.1. Частота-общих исходов в течение наблюдения

Оценена частота наступления таких общих исходов, как повторные госпитализации по ОДХСН и общая смертность в течение года наблюдения после выписки из стационара (n=108).

В течение года наблюдения умерли 5% (n=5) пациентов. Все случаи смерти были зарегистрированы от сердечно-сосудистых причин (инфаркт миокарда, острая недостаточность мозгового кровообращения, внезапная сердечно-сосудистая смерть). Частота повторных госпитализации по поводу ОДХСН в течение года наблюдения составила 34% (n=37). Повторные госпитализации также регистрировались по следующим причинам: COVID - 19 – 4,6 % (n=5), бактериальные инфекции 7,4 % (n=8), декомпенсация СД2 – 1,8% (n=2).

Комбинированный сердечно-сосудистый исход (общая смертность и повторная госпитализация по поводу ОДХСН) был у 39% (n=42) пациентов (рисунок 23)

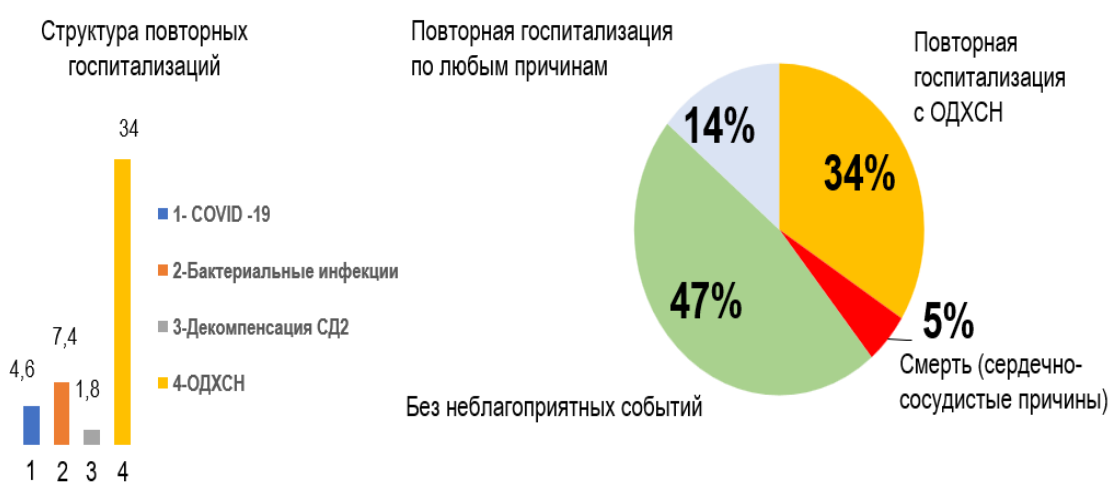
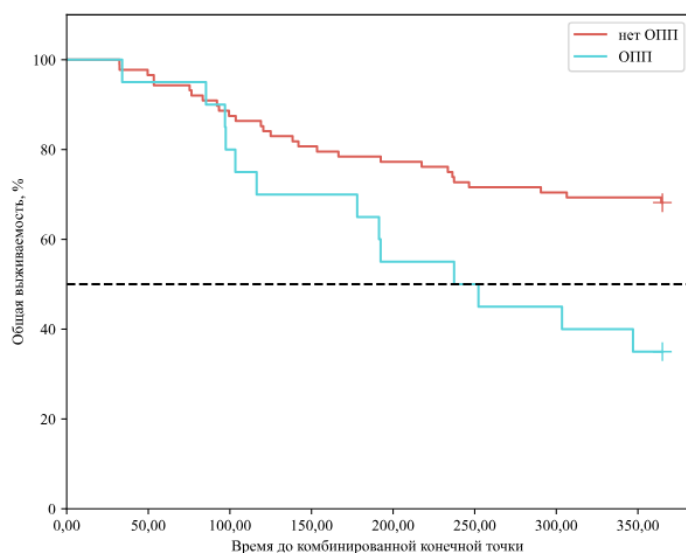


Рисунок 23 – Структура причин повторных госпитализаций и смертей в течение 1 года наблюдения у пациентов с ХСН (n=108)

3.3.2. Влияние наличия ОПП, ОБП и ХБП на общий прогноз

Было оценено влияние перенесенного во время госпитализации с ОДХСН ОПП на достижение комбинированной конечной точки (повторных госпитализаций по поводу ОДХСН и смерти от всех причин) в течение года

после ОПП. На рисунке 24 представлены кривые Каплана-Мейера в зависимости от наличия ОПП у пациентов с ОДХСН. Кривые имеют статистически значимые различия в группах, $p=0,013$. В течение 365 дней после выписки повторные госпитализации по ОДХСН и общая смертность в группе ОПП были значимо выше.



нет ОПП								
Наблюдений	88	85	77	71	68	63	62	61
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	0	0
Событий	0	3	11	17	20	25	26	27
ОПП								
Наблюдений	20	19	16	14	11	10	9	7
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	0	0
Событий	0	1	4	6	9	10	11	13

Рисунок 24 –Кривая Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность+ повторная госпитализация с ОДХСН) у пациентов с ХСН в зависимости от ОПП в период госпитализации, $p=0,013$ ($n=108$).

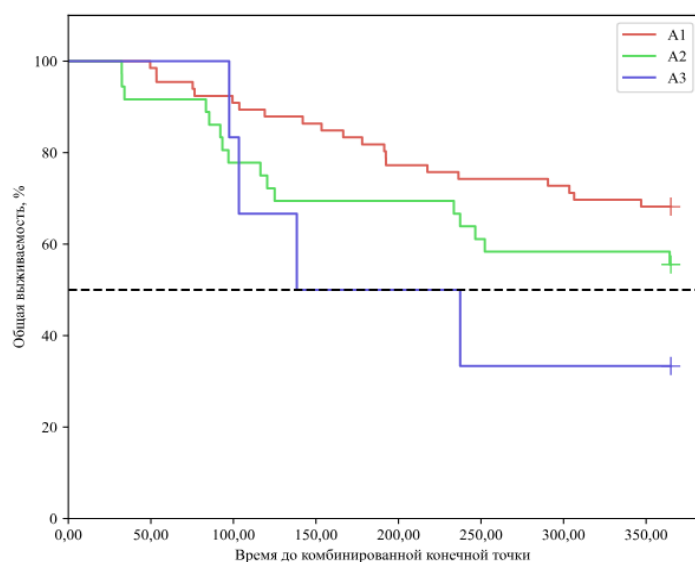
Для выявления основных предикторов в отношении комбинированного сердечно-сосудистого исхода в течение 1 года наблюдения был проведен регрессионный анализ Кокса. Оказалось, что развитие ОПП во время госпитализации было достоверно ассоциировано с более высокой вероятностью достижения комбинированного сердечно-сосудистого исхода в течение 1 года наблюдения ($OR=2,44$; $95\%ДИ=1,261-4,721$; $p=0,008$).

Было оценено влияние перенесенной во время госпитализации с ОДХСН ОБП, а также наличия диагноза ХБП, на возникновение комбинированной

конечной точки (повторных госпитализаций по поводу ОДХСН и смерти от всех причин) и ее компонентов в течение года. Статистически значимых отличий в достижении конечных точек в группах с ОБП и без ОБП, а также с ХБП и без ХБП выявлено не было.

3.3.3. Влияние альбуминурии на общий прогноз

Было оценено влияние уровня альбуминурии, определенного при поступлении в стационар с ОДХСН на достижение комбинированной конечной точки (повторных госпитализаций по поводу ОДХСН и смерти от всех причин) в течение года после ОДХСН. На рисунке представлены кривые Каплана-Мейера в зависимости от уровня альбуминурии при поступлении. Кривые имеют статистически значимые различия в группах, $p=0,008$. В течение 365 дней после выписки повторные госпитализации по ОДХСН и общая смертность у пациентов с альбуминурией уровнем А2 и А3 были значимо выше (рисунок 25).



A1								
Наблюдений	66	65	60	57	51	49	48	45
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	0	0
Событий	0	1	6	9	15	17	18	21
A2								
Наблюдений	36	33	28	25	25	22	21	21
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	0	0
Событий	0	3	8	11	11	14	15	15
A3								
Наблюдений	6	6	5	3	3	2	2	2
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	0	0
Событий	0	0	1	3	3	4	4	4

Рисунок 25 – Кривая Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность+ повторная госпитализация с ОДХСН) у пациентов с ХСН в зависимости от уровня альбуминурии при поступлении через 12 месяцев наблюдения (n=108), p=0,008

Для выявления основных предикторов в отношении комбинированного сердечно-сосудистого исхода в течение 1 года наблюдения был проведен регрессионный анализ Кокса. Альбуминурия при поступлении уровня А2 и А3 была достоверно ассоциирована с более высокой вероятностью достижения комбинированного сердечно-сосудистого исхода в течение 1 года наблюдения (ОР=1,578; 95%ДИ=1,036-2,403; p=0,034)- для А2, (ОР=2,775; 95%ДИ=1,429-5,389; p=0,003)- для А3.

Было оценено влияние уровня альбуминурии, определенного при выписке из стационара после ОДХСН, на достижение комбинированной конечной точки (повторных госпитализаций по поводу ОДХСН и смерти от всех причин) в течение года после ОДХСН. На рисунке представлены кривые Каплана-Мейера в зависимости от уровня альбуминурии при выписке. Кривые имеют статистически значимые различия в группах, p=0,013. В течение 365 дней после выписки повторные госпитализации по ОДХСН и общая смертность у пациентов с альбуминурией А3 были значимо выше (рисунок 26).

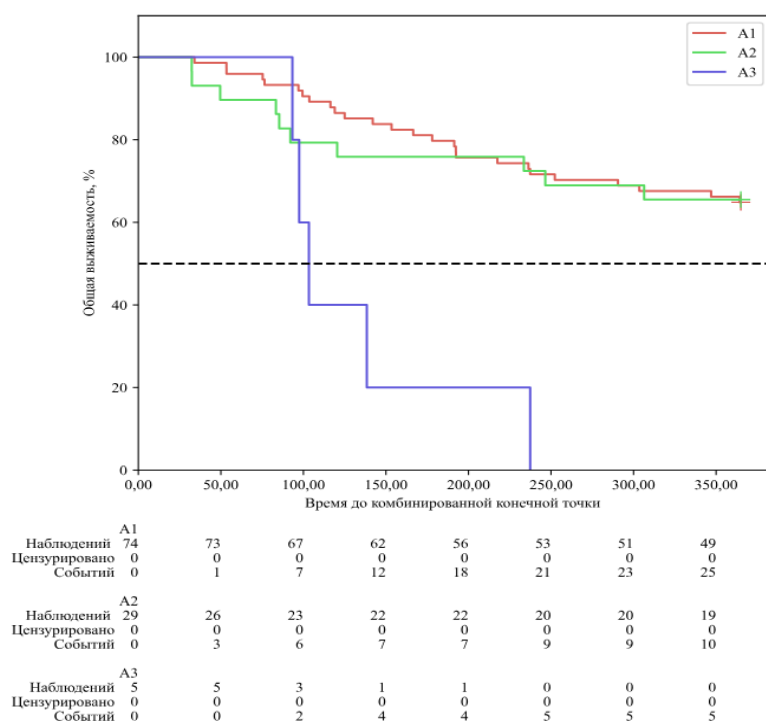


Рисунок 26 – Кривая Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность+ повторная госпитализация с ОДХСН) у пациентов с ХСН в зависимости от уровня альбуминурии при выписке через 12 месяцев наблюдения (n=108), p=0,013.

Для выявления основных предикторов в отношении комбинированного сердечно-сосудистого исхода в течение 1 года наблюдения был проведен регрессионный анализ Кокса. Альбуминурия при выписке уровня А3 была достоверно ассоциирована с более высокой вероятностью достижения комбинированного сердечно-сосудистого исхода в течение 1 года наблюдения (ОР=5,868; 95%ДИ=2,183 – 15,772; < 0,001).

3.4. Оценка частоты ДЖ у пациентов с сочетанием ХБП и ХСН, определение прогностической роли ДЖ у пациентов с ХСН в отношении почечных исходов.

3.4.1. Распространенность дефицита железа у пациентов со стабильной СН и ХБП

У всех пациентов на амбулаторном визите через 3 месяца после выписки был определен статус железа.

Распространенность ДЖ среди пациентов со стабильным течением СН составляла 77 % (n=83) (рисунок 27)

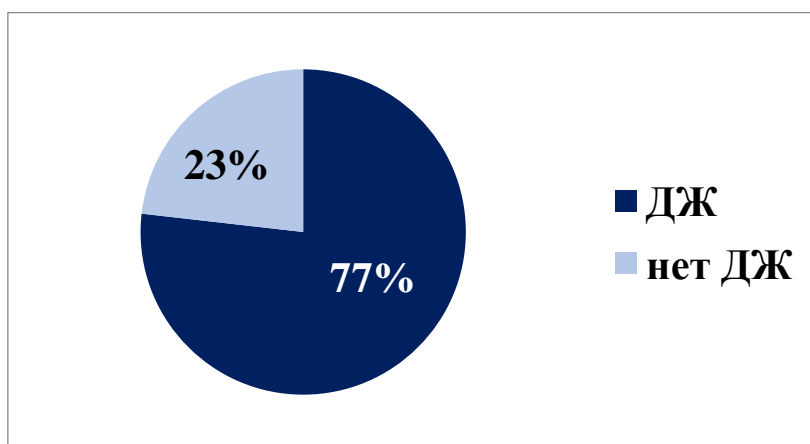


Рисунок 27– Распространенность ДЖ у пациентов с ХСН

Абсолютный ДЖ имели 62% (n=67) пациентов. Функциональный ДЖ имели почти 15% (n=16). Сочетание ДЖ с анемией было у 38 % (n=41) пациентов. Среди пациентов с СН и ХБП распространенность ДЖ составляла 87 %. Распространенность анемии в сочетании с ДЖ составила 49% в этой популяции пациентов (рисунок 28).

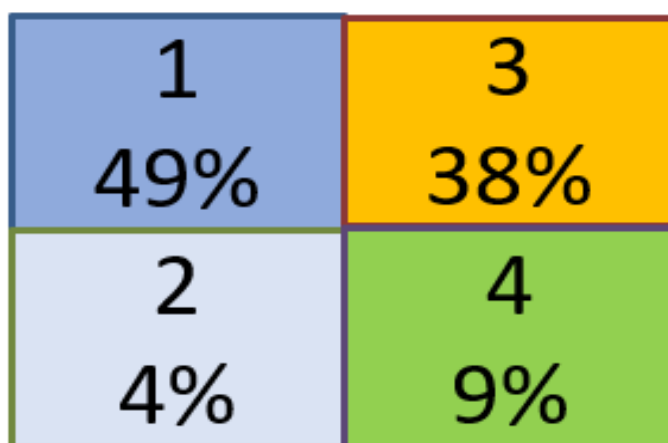


Рисунок 28 – Распространенность ДЖ и анемии у пациентов с ХСН и ХБП

Примечание – 1 – Анемия «+» ДЖ «+» ; 2 – Анемия «+» ДЖ «-» ;3 – Анемия «-» ДЖ«+» ; 4 – Анемия «-» ДЖ «-»

Пациенты, имеющие ДЖ и без ДЖ были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, однако распространенность ХБП, установленная на амбулаторном визите через 3 месяца после выписки, была статистически значимо выше в группе пациентов с ДЖ (таблица 41).

Таблица 41 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ДЖ и без ДЖ (n=108)

Параметр	ДЖ (n=83)	Без ДЖ (n=25)	p
Возраст, Ме (Q1-Q3)	71 (62;75)	71 (54;75)	0,304
Пол, муж, n (%)	46 (55,4)	18 (72,0)	0,156
Длительность ХСН (годы), Ме (Q1-Q3)	2 (1;5)	1 (0,5;3)	0,417
ИБС, n (%)	45 (54,2)	10 (40,0)	0,213
АГ, n (%)	77 (92,8)	22 (88,0)	0,429
СД2, n (%)	29 (34,9)	9 (36,0)	0,660
ФП, n (%)	51 (61,4)	13 (52,0)	0,193
ХБП (V0), n (%)	24 (28,9)	4 (16,0)	0,298
ХБП (M3), n (%)	41 (49,4)	5 (20,0)	0,009
Анемия, n (%)	41 (49,4)	4 (16,0)	0,003
Гемоглобин, г/дл, М ± SD	13 ± 1,8	13,83 ± 1,5	0,037
ФВ% (V1), Ме (Q1-Q3)	45 (36;52)	40 (23;54)	0,158
ФВ>40% (V1), n (%)	31 (37,3)	13 (52,0)	0,191

Примечание: АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Ме (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й перцентиль, М ± SD — средняя арифметическая величина (М), стандартное отклонение (SD)

Установлено, что пациенты с ДЖ имели выше показатели уровня застойных явлений через 3 месяца после выписки по сравнению с пациентами, не имевшими ДЖ (таблица 42).

Таблица 42 – Динамическая характеристика основных показателей застоя пациентов ДЖ и без ДЖ (n=108)

Параметр	ДЖ (n=83)	Без ДЖ (n=25)	p
ШОКС балл (B1), M ± SD	6,7 ± 2,6	7,0 ± 2,5	0,558
ШОКС, баллы (M3), Me (Q1-Q3)	4 (2;5)	3 (2;4)	0,198
VExUS, степень≥1 (B1), n (%)	47 (56,6)	15 (60,0)	0,765
VExUS, степень≥1(M3), n (%)	24 (40,0)	3 (13,0)	0,020
УЗИ легких, B-линии (B1), Me (Q1-Q3)	15 (4;28,3)	15 (7,75;25,5)	0,994
УЗИ легких, B-линии (M3), Me (Q1-Q3)	5 (2;15,5)	3,5 (1,75;8,25)	0,097
NTproBNP, пг/мл (B1), Me (Q1-Q3)	1236 (521; 2536)	1720 (636; 2299)	0,488
NTproBNP, пг/мл (M3), Me (Q1-Q3)	770 (421; 1318)	284 (180; 594)	0,016

Примечание: B1 – визит при поступлении, M3– визит через 3 месяца после выписки, УЗИ – ультразвуковое исследование, Me (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль

При оценке основных параметров функционального состояния почек статистически значимых различий по уровню СКФ как до поступления в стационар, так и через 3 месяца после выписки выявлено не было, однако, уровень альбуминурии у пациентов с ДЖ на амбулаторном визите через 3 месяца был статистически значимо выше (таблица 43).

Таблица 43 – Динамическая характеристика основных показателей функции почек у пациентов ДЖ и без ДЖ (n=108)

Параметр	ДЖ (n=83)	Без ДЖ (n=25)	p
СКФ (B0), M ± SD	69,9 ± 21,9	73,92 ± 21,2	0,426
СКФ (B1), M ± SD	63,1 ± 21,2	65,1 ± 18,8	0,670
СКФ (M3), M ± SD	68,4 ± 22,7	70,2 ± 20,5	0,721
Альбумин/креатинин (B1), Me (Q1-Q3)	22 (4,5; 86,9)	15 (0;49)	0,236
Альбумин/креатинин (M3), Me (Q1-Q3)	16 (7;59)	9 (0;23)	0,010

Примечание: В0 – до госпитализации, В1 – визит при поступлении, М3– визит через 3 месяца после выписки, Ме (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль, $M \pm SD$ — средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (SD)

Проводимая терапия не имела статистических отличий в группах (таблица 44).

Таблица 44 – Динамическая характеристика проводимой терапии у пациентов ДЖ и без ДЖ (n=108)

Параметр	ДЖ (n=83)	Без ДЖ (n=25)	p
Балл терапии (В0), Ме (Q1-Q3)	4 (2; 5)	3 (2; 5)	0,880
Балл терапии (В1), Ме (Q1-Q3)	6 (4;7)	6 (4;7)	0,877
Балл терапии (В2), Ме (Q1-Q3)	6 (4;7)	6 (5;7)	0,833
Балл терапии (М3), Ме (Q1-Q3)	5 (4;6)	5 (3;6)	0,950
Доза петлевого диуретика, мг/сут, (В1), Ме (Q1-Q3)	80 (50;120)	80 (60;100)	0,843
Доза петлевого диуретика, мг/сут, (В2), Ме (Q1-Q3)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	0,788
Доза петлевого диуретика, мг/сут, (М3), Ме (Q1-Q3)	40 (20;55)	40 (40;40)	0,655

Примечание: В0 – до госпитализации, В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, М3– визит через 3 месяца после выписки, Ме (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль

3.4.2. Оценка связи дефицита железа и почечных исходов (разрешение ОБП, персистирование альбуминурии, ускоренное прогрессирование ХБП, развитие ХБП de novo и комбинированная почечная конечная точка)

Проведен анализ почечных исходов через 12 месяцев наблюдения у пациентов в зависимости от статуса железа. В анализ были включены следующие варианты почечных исходов: персистирование альбуминурии в течение всего амбулаторного наблюдения (визиты 3,6 и 12 месяцев), восстановление функции почек через 3 месяца после перенесенной

ОБП в период госпитализации, развитие ХБП de novo, прогрессирование стадии ХБП, снижение СКФ > 5 мл/мин/1,73м² при ХБП, а также комбинированный исход (ХБП de novo, прогрессирование стадии ХБП, снижение СКФ > 5 мл/мин/1,73м² при ХБП).

ДЖ был ассоциирован с различными вариантами почечных исходов (таблица 45)

Таблица 45 – Ассоциация почечных исходов через 12 месяцев наблюдения в зависимости от наличия ДЖ (n=103)

Почечный исход	ДЖ (n=79)	Без ДЖ (n=24)	p
Комбинированный исход (ХБП de novo, прогрессирование стадии ХБП, снижение СКФ > 5 мл/мин/1,73м ² при ХБП)	38 (48,1)	5 (20,8)	0,018
Восстановление ОБП (МЗ)	18 (45,0)	9 (90,0)	0,014
Персистирование альбуминурии 12 мес	24 (30,4)	0 (0,0)	$<0,001$

Восстановление после ОБП через 3 месяца статистически значимо чаще происходило у пациентов без ДЖ, $p = 0,014^*$ (рисунок 29, рисунок 30)

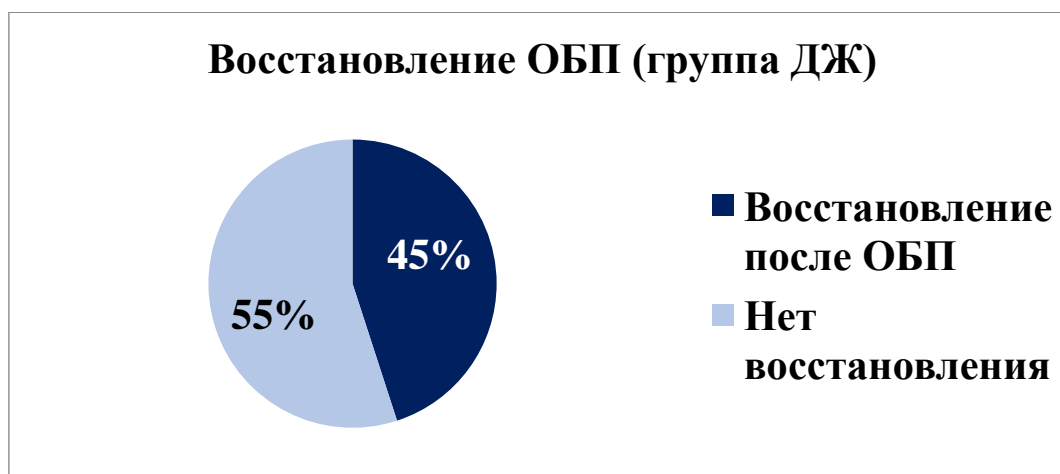


Рисунок 29 – Восстановление функции почек после ОБП в зависимости от статуса ДЖ, $p = 0,014^*$ (n=103)



Рисунок 30 – Восстановление функции почек после ОБП в зависимости от статуса ДЖ, $p = 0,014^*$ ($n=103$)

Персистирование альбуминурии во время амбулаторного наблюдения ассоциировалось с ДЖ. В группе пациентов с ДЖ персистирование альбуминурии было у 30% пациентов (рисунок 31). В группе пациентов без ДЖ персистирование альбуминурии зарегистрировано не было, $p < 0,001^*$ ($n=103$).

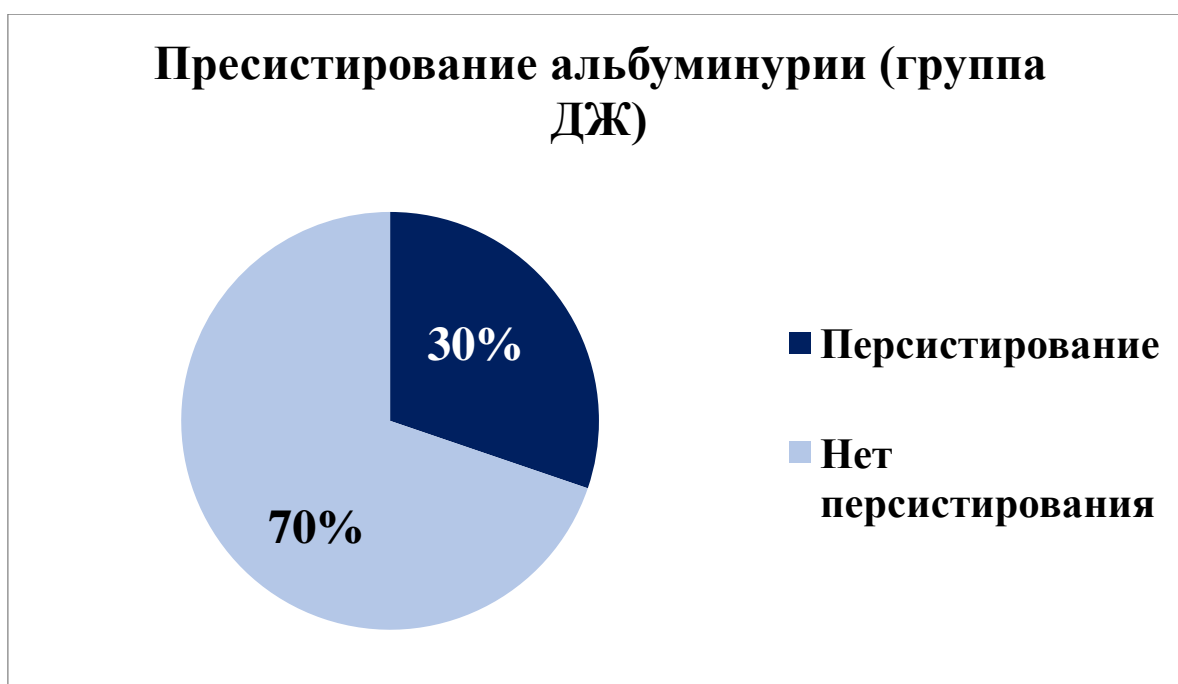


Рисунок 31 – Персистирование альбуминурии в течение амбулаторного наблюдения в зависимости от статуса ДЖ, $p < 0,001^*$ ($n=103$)

Комбинированный почечный исход включал в себя развитие ХБП de novo, прогрессирование стадии ХБП, снижение СКФ > 5 мл/мин/1,73м² при ХБП через 12 месяцев наблюдения. На рисунках (рисунок 32,33) представлены данные о частоте достижения комбинированного почечного исхода в зависимости от статуса ДЖ.

ДЖ ассоциировался с развитием комбинированного почечного исхода через 12 месяцев наблюдения.

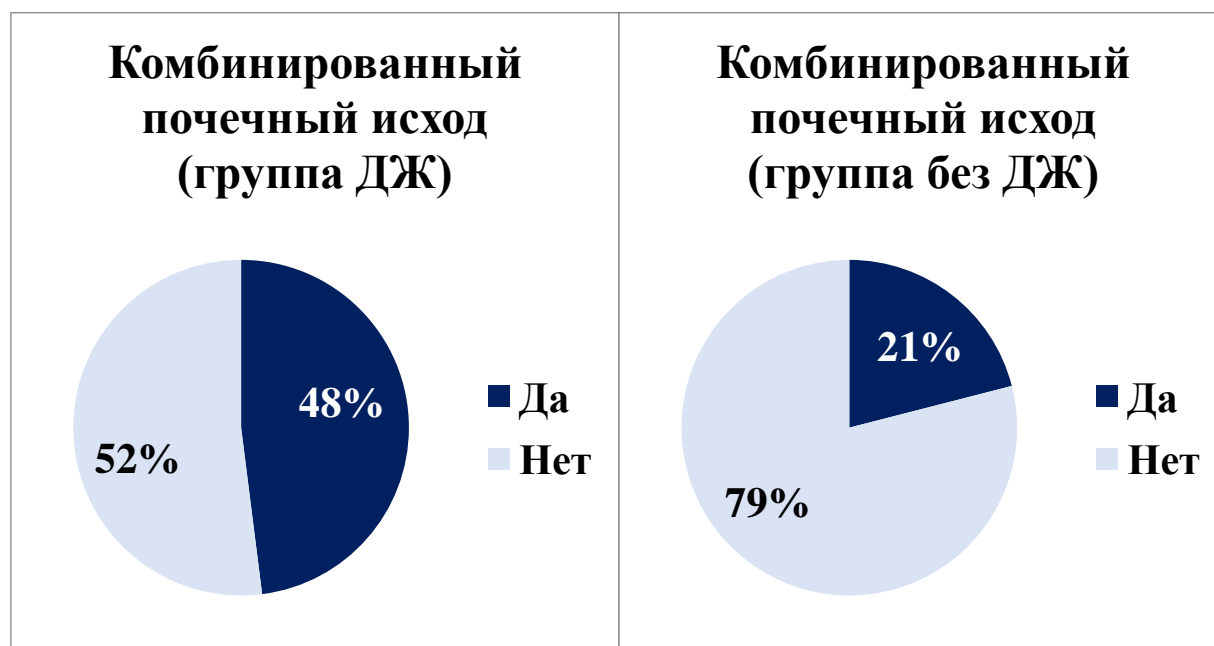


Рисунок 32 – Развитие комбинированного почечного исхода (ХБП de novo, прогрессирование стадии ХБП, снижение СКФ > 5 мл/мин/1,73м² при ХБП), $p = 0,018^*$ ($n=103$).

3.5. Оценка почечных и сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года наблюдения в зависимости от получаемой базисной терапии СН (шкала GDMT).

На всех этапах наблюдения оценивалась получаемая терапия СН по шкале GDMT (глава 2, таблица 9.)

Значимое влияние на развития комбинированного почечного (ХБП de novo, прогрессирование стадии ХБП, снижение СКФ > 5 мл/мин/1,73м² при ХБП) и сердечно-сосудистого (общая смертность, повторные госпитализации по ОДХСН) исхода через 1 год после выписки из стационара было на визите через 3 месяца после выписки.

Пациенты, не достигшие комбинированного исхода (n=66), имели терапию 6 (4,25;6,75), пациенты, достигшие комбинированного исхода (n=42), имели терапию 4 (3;6), $p=0,013$

Для определения порогового значения балла получаемой болезнью-модифицирующей терапии СН для развития комбинированного почечного и сердечно-сосудистого исходов был проведен ROC-анализ и получена следующая кривая (рисунок 33).

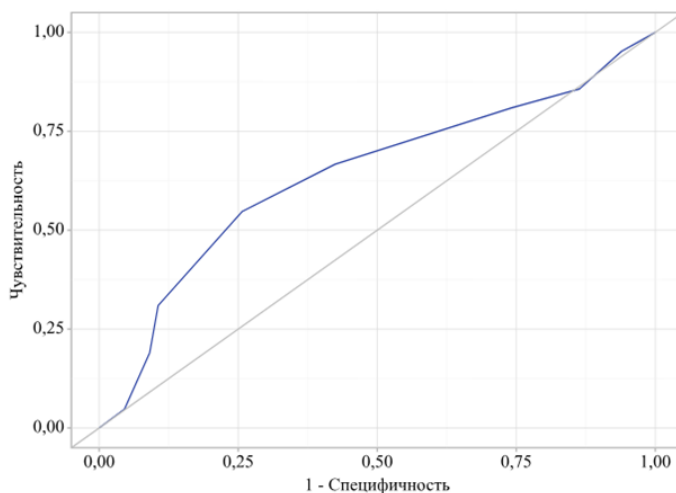


Рисунок 33 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность балла терапии СН (МЗ) при прогнозировании комбинированного почечного и сердечно-сосудистого исходов.

Анализ дискриминационной способности баллов получаемой терапии СН представлен в таблице (таблица 46)

Таблица 46 – Анализ дискриминационной способности баллы терапии (МЗ)

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
6,00	66,7	57,6	50,0	73,1
5,00	54,8	74,2	57,5	72,1

Таким образом, балл терапии СН, получаемой на визите 3 месяца после выписки из стационара, является статистически значимым предиктором комбинированного почечного и сердечно-сосудистого исходов (AUC = 0,640; 95% ДИ: 0,535 – 0,744, $p = 0,013$).

Пороговое значение балла терапии через 3 месяца наблюдения в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 5,000. Наличие комбинированного исхода прогнозировалось при наличии балла получаемой терапии через 3 месяца ниже данной величины (5,000). Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 54,8% и 74,2%, соответственно.

Была проведена сравнительная характеристика групп пациентов со средним баллом получаемой терапии ≥ 5 и < 5 баллов через 3 месяца после выписки (таблица 47).

Пациенты, получающие терапию GDMT ≥ 5 баллов, чаще в анамнезе имели ИБС и низкую ФВ, в популяции преобладали мужчины. По остальным клиничко-демографическим характеристикам и уровню застойных явлений группы с GDMT < 5 и GDMT ≥ 5 были сопоставимы.

Таблица 47 – Сравнительная характеристика групп пациентов со средним баллом получаемой терапии ≥ 5 и < 5 баллов через 3 месяца после выписки

Параметр	Балл GDMT ≥ 5 (n=68)	Балл GDMT < 5 (n=40)	p
Возраст, годы, Ме (Q1-Q3)	71 (61;75)	72 (62 ;75)	0,537
Пол, муж, n (%)	47 (69,1)	17 (43,6)	0,010
Длительность ХСН (годы), Ме (Q1-Q3)	2 (1;5)	2 (0,25; 5)	0,753
ИБС, n (%)	41 (60,3)	14 (35,0)	0,011
АГ, n (%)	65 (95,6)	34 (85,0)	0,074
ФП, n (%)	38(55,9)	26 (65,0)	0,501
СД2, n (%)	27 (39,8)	11 (27,5)	0,301
ХБП (B0), n (%)	16 (23,5)	12 (30,0)	0,459
ШОКС (B1), М \pm SD	6,8 \pm 2,4	6,7 \pm 2,8	0,912
ФВ $<40\%$ (B1) , n (%)	34 (50,0)	10 (25,0)	0,011
ФВ, % (B1), Ме (Q1-Q3)	40 (31,5;51,5)	50 (42; 55)	0,004
VExUS, степень ≥ 1 (B1), n (%)	38 (55,9)	24 (60,0)	0,676
УЗИ легких, В-линии (B1), Ме (Q1-Q3)	15 (4,5; 26)	18 (7; 35)	0,289
NTproBNP, пг/мл (B1), Ме (Q1-Q3)	1287 (524;3295)	1303 (555; 2185)	0,414
ДЖ, n (%)	50 (73,5)	33 (82,5)	0,349
СКФ мл/мин/1,73м2 (B0), М \pm SD	72,5 \pm 21,7	68,3 \pm 22,2	0,311
Альбумин/креатинин (мг/г) (B1), Ме (Q1-Q3)	19 (5;67)	18 (0; 71)	0,805

Примечание: АГ – артериальная гипертония, B0 – до госпитализации, B1 – визит при поступлении, ДЖ – дефицит железа, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Ме (Q1-Q3) – медиана, 25й и 75й процентиль, М \pm SD — средняя арифметическая величина (М), стандартное отклонение (SD)

Через год наблюдения 57,5% (n=23), имевших балл терапии <5, достигли комбинированный исход, p=0,002 (таблица 48)

Таблица 48 – Анализ комбинированного почечного и сердечно-сосудистого исхода в зависимости от балла терапии

Показатель	Категории	Балл терапии (M3)		p
		<5	≥5	
Комбинированный почечный и сердечно-сосудистый исход	Не достигли	17 (42,5)	49 (72,1)	0,002
	Достигли	23 (57,5)	19 (27,9)	

Было оценено влияние балла получаемой терапии через 3 месяца после выписки, на достижение комбинированной конечной точки (комбинированная почечная и сердечно-сосудистая) в течение года после ОДХСН.

На рисунке представлены кривые Каплана-Мейера в зависимости от балла получаемой терапии через 3 месяца после выписки. Кривые имеют статистически значимые различия в группах, p<0,05. В течение 365 дней после выписки комбинированная почечная и сердечно-сосудистая точка у пациентов с баллом терапии <5 баллов достигалась статистически значимо чаще, p=0,001 (рисунок 34).

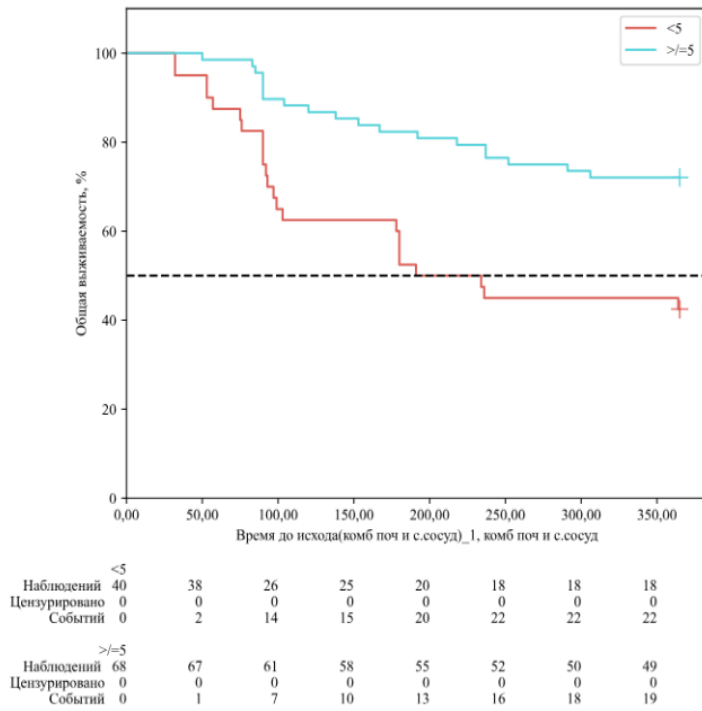


Рисунок 34 – Кривая Каплана-Мейера кумулятивной вероятности достижения комбинированного сердечно-сосудистого и почечного исхода у пациентов с ХСН в течение 1 года после выписки в зависимости от балла получаемой терапии через 3 месяца после выписки, (n=108), p=0,001.

Для выявления основных предикторов в отношении комбинированного сердечно-сосудистого и почечного исхода в течение 1 года наблюдения был проведен регрессионный анализ Кокса. Оказалось, что балл терапии через 3 месяца <5 баллов был достоверно ассоциирован с более высокой вероятностью достижения комбинированного сердечно-сосудистого и почечного исхода в течение 1 года наблюдения (OR=2,327; 95%ДИ=1,048-5,165; p=0,038)

Балл терапии <5 является предиктором неблагоприятного почечного и сердечно-сосудистого исходов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В представленной работе проведено исследование функционального состояния почек у пациентов с ОДХСН в течение года амбулаторного наблюдения, оценены основные предикторы развития неблагоприятных почечных исходов и общих исходов.

В нашем исследовании частота ХБП С1-С4 при стабильном течении ХСН через 12 месяцев наблюдения после ОДСН составляла 45% (n=49). По данным крупного метаанализа пациентов со стабильным течением СН около 55% имеют ХБП С3а и выше [2]. В исследовании Ефремовцевой М.А. и др. 2010 г около 51% пациентов с СН имели ХБП [104], в исследовании Клименко А.С. и др. 2013 г - 56% [105], Авдошиной С.В. 2019 г. - 46% [106]. В крупных рандомизированных исследованиях, проводимых в популяции пациентов с ХСН, частота ХБП колеблется от 41% (DAPA-HF) до 53% (EMPEROR-Reduced) [107]. Таким образом, полученные нами данные о частоте ХБП при СН соответствуют литературе.

В представленной работе показано, что частота повышения уровня альбуминурии при ОДХСН составила 39% для уровня А2 и 11% для А3. Эти результаты сопоставимы с данными ранее опубликованных зарубежных работ. В крупном международном исследовании, в которое включались пациенты с ухудшением симптомов СН, частота была 35 % и 10 % для А2 и А3, соответственно [61]. Меньшая частота альбуминурии отмечалась в исследованиях, в которые включали пациентов со стабильной СН, так в одном из исследований 22,1% пациентов имели альбуминурию А2 и 10,4% имели альбуминурию А3, что согласуется с полученными данными и, вероятно, указывает на большую степень повреждения почек при ОДХСН [65]. В нашем исследовании частота альбуминурии у пациентов со стабильной СН была сопоставима, и составила 22% (n=23/103) для А2, 5% (n=5/103) для А3.

Отечественные данные ограничены. В исследовании, которое включило пациентов со стабильной ишемической хронической СН I-III функционального класса (n=116), частота альбуминурии была значимо выше и составила практически 90% [66], что могло быть обусловлено иными критериями включения.

Обращает на себя внимание, что в нашей работе пациенты с А2 и А3 имели более низкую ФВ, чем пациенты с А1. В ранее проведенных исследованиях [61,67] подобных различий обнаружено не было, в связи с этим требуются дополнительные исследования, поскольку наше исследование обладает меньшей статистической мощностью.

Также выявлено, что у пациентов с более высоким уровнем альбуминурии была хуже функция почек: в группе А2 при выписке, в А3 при поступлении и выписке. Схожие изменения были выявлены в других работах [61,67]. Эта связь может указывать на активное повреждение почек при ОДХСН вследствие снижения перфузии почки, активации нейрогуморальных систем, венозном застое в почке и снижении реабсорбции альбумина в канальцах из-за их повреждения. Нами также продемонстрировано, что пациенты с повышением альбуминурии имеют более высокие уровни мочевой кислоты сыворотки при поступлении. Ранее было показано, что уровень мочевой кислоты коррелирует с выраженностью застойных явлений при СН [108], что косвенно подтверждается и в данной работе.

В исследовании показано, что пациенты с более высоким уровнем альбуминурии при поступлении чаще имели более выраженный застой. Ранее была продемонстрирована связь альбуминурии у пациентов с СН с клиническими [68] и лабораторными [61] признаками застоя, в то время как данные о связи с инструментальными параметрами застоя в этой популяции ограничены. В одном исследовании, куда включались пациенты с ОДХСН с низкой ФВ, было показано, что альбуминурия выше у пациентов с почечным венозным застоем. Более того, уровень альбуминурии снижался при успешной

диуретической терапии и разрешении застоя [69]. Исследований в которых бы изучали взаимосвязь легочного застоя с альбуминурией на данный момент в литературе нет. Также нет исследований в группах пациентов, имеющих персистирующую альбуминурию, не определен ее вклад в системный застой при СН и прогноз. В нашем исследовании была определена взаимосвязь венозного застоя в почечных венах и персистирования альбуминурии у пациентов со стабильным течением СН.

В представленной работе у пациентов с альбуминурией уровня А3, как при поступлении, так и при выписке, чаще встречались неблагоприятные исходы (смерть или повторная госпитализация с ОДХСН) в течение 365 дней после выписки. Наши данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ. [61,62] Несмотря на большое количество данных о влиянии альбуминурии на прогноз при СН, причина этой взаимосвязи до конца не ясна и требует уточнения. Это может быть связано с большей выраженностью персистирующего застоя, ухудшением функции почек или с медикаментозной терапией. Требуются дополнительные исследования для уточнения причины. Более того, до конца неясно снижается ли риск неблагоприятных событий при СН при снижении альбуминурии, поскольку не было проспективных клинических исследований, изучавших это [64].

Литературные данные о частоте ускоренного прогрессирования ХБП ограничены. В нескольких крупных исследованиях, которые включали общую популяцию пациентов с ХБП, ускоренное прогрессирование ХБП за 2 года наблюдения отмечалось в 13,7% случаев [87]. В исследовании группы пациентов с ХБП [85] в течение 2 лет наблюдения быстрое прогрессирование ХБП наблюдалось у 23 % пациентов с СД и у 15,3% пациентов без СД. Под быстрым снижением СКФ в обоих исследованиях принималось годовое снижение более 4 мл/мин /1,73 м². В нашем исследовании частота прогрессирования ХБП за год наблюдения была выше и составила 42%, под прогрессированием ХБП мы принимали снижение СКФ более 5 мл/мин /1,73

м2 за год (при ХБП), прогрессирование стадии ХБП, а также развитие ХБП de novo.

В недавнем исследовании авторами была оценена частота прогрессирования ХБП (определяемая как изменение стадии ХБП на основе критериев СКФ) у пациентов с острым КРС за год наблюдения, которая согласуется с нашими данными и составляет 44% [74].

По результатам имеющихся исследований, быстрое снижение СКФ имеет связь с более старшим возрастом пациентов, наличием СД, артериальной гипертензии, СН, анемии, протеинурии, а также исходным уровнем СКФ и наличием в анамнезе эпизодов снижения СКФ [85, 86, 88, 89]. Однако во всех приведенных исследованиях включались пациенты общей популяции с ХБП, в популяции пациентов с СН факторы риска быстрого снижения СКФ не до конца ясны.

Наличие ХБП в анамнезе на момент поступления по нашим данным являлось самым значимым фактором риска прогрессирования ХБП при СН. В литературе имеются исследования, в которые включались пациенты с ХБП различной этиологии, в которых более низкий уровень СКФ является статистически значимым предиктором ускоренного снижения СКФ, и развития финальных стадий ХБП [86,87].

В нашем исследовании распространенность ОБП в период госпитализации составила 42%, что в целом согласуется с данными литературы [74,11].

В нашем исследовании ОБП выступала одним из ведущих факторов риска быстрой прогрессии ХБП. Эти данные согласуются с данными исследований, в которых также определялась роль ОБП как одного из ведущих факторов риска развития и прогрессирования ХБП, а также увеличения показателя общей смертности [109,110].

Также в нашей работе факторами риска прогрессии ХБП являлись параметры застоя: венозный застой и повышение NT-proBNP при выписке, более высокие дозы диуретической терапии в стационаре. Наши данные согласуются с результатами фундаментальной работы, где было показано, что селективный абдоминальный венозный застой у крыс через 3 месяца приводил к повышению креатинина и цистатина С сыворотки крови [111]. Опубликованных данных о связи прогрессии ХБП с венозным застоем по VEXUS на данный момент нет.

При ОДХСН происходит ряд гемодинамических изменений, касающихся внутривенозного кровотока. В нашем исследовании персистирующий почечный застой по протоколу VExUS был ассоциирован с лабораторными и инструментальными параметрами застойных явлений, а также с наличием персистирующей альбуминурии при амбулаторном наблюдении пациентов со стабильной СН, что может определять альбуминурию как один из маркеров застойных явлений при СН.

В исследовании Советовой и др. 2024 года, застой в почечных венах (монофазный внутривенозный кровоток) по протоколу VExUS у пациентов с ОДХСН имел связь с более высоким риском госпитальной смертности, развития ОПП, резистентности к диуретической терапии и снижением натрийуретического ответа [50].

В исследовании Кобалава Ж.Д. и др. 2023 года у 53,2% пациентов с ОДХСН сохранялся венозный застой по данным VExUS при выписке, что имеет несколько большие значения по сравнению с нашими данными, что может быть обусловлено менее тяжелым клиническим статусом пациентов, включенных в наше исследование. В этом исследовании были получены корреляционные взаимосвязи почечного венозного застоя с маркерами застойных явлений (уровнем NT-proBNP) и маркерами нарушения функции почек (уровнем креатинина сыворотки, мочевой кислоты, развитием ОПП). Сохраняющийся почечный венозный застой при выписке достоверно

ассоциировался с более высокой вероятностью повторной госпитализации по поводу ОДХСН (ОР 1,93, 95%-й ДИ 1,017–3,67, $p = 0,044$) и комбинированной конечной точки (повторная госпитализация по ОДХСН и сердечно-сосудистая смертность) в течение 1 года после выписки (ОР 2,66 95%-й ДИ (1,43–4,96); $p = 0,002$)[49].

В нашем исследовании также подтверждается более высокая неблагоприятная прогностическая значимость застойных явлений, определенных на момент выписки из стационара после ОДХСН на развитие неблагоприятных почечных исходов, что показывает важность достижения компенсации СН к моменту выписки.

Имеются данные о прогрессии ХБП при повышенных значениях NT-proBNP в общей популяции [112,113], однако данный вопрос в популяции с СН не изучался.

В нашем исследовании более высокая доза диуретической терапии на госпитальном этапе, как при поступлении, так и при выписке, была фактором прогрессии ХБП. Это может быть связано с большими застойными явлениями у пациентов (более высоким уровнем NTproBNP, застою по VExUS), что и могло обусловить худший прогноз. С другой стороны, это может быть обусловлено нефротоксическим действием петлевых диуретиков. Данные о влиянии применения и доз петлевых диуретиков на прогрессию ХБП противоречивы. Проведено большое количество исследований, в которых определена роль петлевых диуретиков в развитии и прогрессировании ХБП. Так, в обзорной статье приведен ряд крупных исследований, в которых изучалось влияние приема диуретиков на риск прогрессирования ХБП [114]. Согласно данным этих исследований, роль диуретической терапии в прогрессировании ХБП противоречива. Так, в ряде исследований роль диуретической терапии определена как неблагоприятная для прогрессирования ХБП [115,116,117], а в более позднем исследовании связи приема диуретиков со снижением СКФ выявлено не было [118]. Недавний

ретроспективный анализ исследования EVEREST демонстрирует данные о том, что применение диуретической терапии и устранение застоя на фоне нарастания уровня сывороточного креатинина при ОДХСН не увеличивает риск неблагоприятных исходов со стороны почек у пациентов с СН [28].

С другой стороны, гемодинамические регуляторные процессы в почках играют важную роль в повышении уровня креатинина ввиду снижения давления в клубочках, например при назначении некоторых групп препаратов болезнь-модифицирующей терапии СН (ингибиторы РААС). Назначение такой терапии, как правило, приводит к функциональному снижению функции почек, однако при значительном снижении АД может происходить потеря способности почки к ауторегуляции и истинное ухудшение функции почек [119]. В нашем исследовании, зависимости ухудшения функции почек от приема болезнь-модифицирующей терапии СН на госпитальном и амбулаторном этапах выявлено не было. Ввиду небольшой выборки исследования и трудности контроля приема терапии у амбулаторных пациентов необходимы дальнейшие исследования на больших выборках пациентов, обеспечивающие более детальный мониторинг приема лекарственной терапии.

В нашей работе одним из факторов риска прогрессии ХБП был уровень мочевого кислоты. Ранее было показано, что уровень мочевого кислоты коррелирует с выраженностью застойных явлений при СН [108], что также может определять вклад этого маркера, как маркера застоя, в прогрессирование ХБП.

В нашем исследовании худшую выживаемость и более высокую частоту повторных госпитализаций в течение года наблюдения имела группа пациентов, перенесших ОПП во время госпитализации.

В когорте 30 529 пациентов с острой и хронической СН частота ОПП составила 10,4% [120]. В данном исследовании частота развития ОПП у

пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН была несколько выше и составляла 18%. В исследовании Thanapongsatorn P, et. al 2024 года частота возникновения ОПП при ОСН составляла 62,4% [74], что согласуется с недавними исследованиями, такими как систематический обзор и метаанализ Vandenberghe W и др., который включал 64 различных исследования, 509 766 пациентов. В этом анализе частота ОПП при ОСН в среднем была на уровне 47% [82]. В нашем исследовании распространенность ОПП в период госпитализации была значительно меньше, что может быть объяснено клиническим статусом включенных нами пациентов. Отсутствие значимости ОПП как фактора риска прогрессии ХБП тоже возможно объясняется низкой частотой ОПП у включенных пациентов.

Как известно, застойные явления при ОДСН имеют отражение на патофизиологической регуляции функции почек. Венозная гипертензия приводит к снижению перфузии, повышению интерстициального давления в почках, снижению градиента артериального и венозного почечного давления, снижению СКФ, неадекватным ауторегуляторным реакциям и другим нейрогуморальным дисбалансам. Более высокое почечное давление ослабляет клубочковую фильтрацию, вызывает коллапс канальцев и тубулоинтерстициальный фиброз [121].

В целом ряде исследований показано, что ОПП имеет связь с серьезными долгосрочными проблемами у пациентов, включая развитие или прогрессирование ХБП [9,122], почечную недостаточность, сердечно-сосудистые осложнения [123, 124] и снижение выживаемости [125].

ОПП в целом связано с развитием ХБП в будущем [122], хотя долгосрочный прогноз после ОПП при СН требует уточнения. В когорте пациентов, поступивших с ОДСН, ухудшение функции почек было ассоциировано со значительным увеличением госпитальной летальности, более частым развитием осложнений и увеличением продолжительности госпитализации [126]. Переход ОПП в острую болезнь почек связан со смертностью в течение 1 года и развитием ХБП de novo [90].

В данном исследовании показано, что развитие ОПП во время госпитализации у пациентов с ОДСН было ассоциировано с более высокой вероятностью достижения комбинированного сердечно-сосудистого исхода (повторные госпитализации по поводу ОДСН, смертность от любых причин) в течение 1 года наблюдения (ОР=1,7; 95%ДИ=1-2,8; $p=0,034$). Это согласуется с данными литературы. В метаанализе 11 исследований показано, что у пациентов с ОПП госпитальная смертность выше, чем у пациентов без острого повреждения почек [ОР 3,65; 95% ДИ: 3,04-4,39, $p < 0,001$]. Смертность оценивалась в пяти исследованиях, и было установлено, что уровень смертности оставался высоким в течение 1 года наблюдения после ОПП (ОР: 1,85, 95% ДИ: 1,54-2,22, $p < 0,001$) [79]. ОПП было связано с более высоким уровнем смертности в течение 30 дней после госпитализации по поводу СН (ОШ 5,3; 95% ДИ 2,2– 13.2) [127]. У пациентов с СН и нормальной исходной функцией почек, поступивших с ОДСН, у которых развилось ОПП, наблюдалась повышенная госпитальная смертность: 4,9% против 1,6%, скорректированное отношение шансов (ОШ) 3,21, $p \leq 0,001$ [128].

Есть данные о неблагоприятном краткосрочном прогнозе у пациентов с ОПП и ОСН. Так, в исследовании Vandenberghe W et. al отмечена более высокая 28-дневная смертность и более высокая продолжительность госпитализации, связанные с ОПП при ОСН [82].

Недавно были опубликованы крупные исследования, результаты которых говорят о неблагоприятном долгосрочном прогнозе у пациентов с ОПП, увеличении смертности и сердечно-сосудистых событий, а также развитии ХБП и ее прогрессировании [83,84]. Однако эти работы проводились в основном на группе пациентов со стабильным течением СН. В нашем исследовании пациенты после ОДСН с ОПП во время госпитализации тоже характеризовались неблагоприятным долгосрочным сердечно-сосудистым прогнозом в течение года амбулаторного наблюдения.

Наличие ОПП по данным многочисленных исследований являются ведущим фактором риска прогрессии ХБП. [9,125].

По данным отечественной литературы, у 60% пациентов, поступивших в стационары с ОДСН, наблюдалось развитие ОПП на фоне уже имеющейся ХБП [36].

В исследовании Wang H, и др. 2022 года, целями которого было установить факторы, способствующие раннему разрешению ОПП и восстановлению функции почек, факторы, способствующие прогрессированию ОПП в ОБП. В исследование было включено 56 906 пациентов, у которых был хотя бы один эпизод ОПП, из которых у 33% развилось ОБП. Из тех, у кого развилось ОБП, 27% разрешили его через 90 дней после постановки диагноза ОПП [11]. В нашем исследовании разрешение ОБП через 90 дней наблюдалось у 52% пациентов, что имеет несколько более высокий процент и может характеризовать более легкий клинический статус включенных пациентов.

Факторы риска ОБП в этом исследовании включали: нарастающую тяжесть ОПП, онкологию в анамнезе, СН и применение петлевых диуретиков. По сравнению с ранним восстановлением после ОПП прогрессирование ОБП было связано с повышенным риском смертности в течение 1 года и развитием ХБП de novo (ОШ = 1,20, 95% ДИ 1,13–1,26 и ОШ = 2,21, 95% ДИ 1,91–2,57 соответственно) [11].

Есть данные о неблагоприятном прогностическом значении ОБП, высоком риске смерти и нежелательных явлений со стороны почек при краткосрочном (90 дней) наблюдении пациентов после кардиохирургического вмешательства [91]. Также есть данные о долгосрочном (5 лет) неблагоприятном прогнозе (риск смерти и нежелательных явлений со стороны почек) после ОДСН [10]. В нашем исследовании ОБП была определена как один из основных факторов риска развития и/или прогрессирования ХБП в течение года наблюдения, различий в выживаемости, регоспитализациях по

ОДСН выявлено не было. Однако критерии, учитывающие развитие ОБП, в вышеуказанных публикациях включали только персистирование ОПП, в то время как в нашей работе мы использовали расширенные критерии ОБП из согласительного документа KDIGO.

В нашем исследовании распространенность ДЖ при стабильном течении СН составила 77%, 87% сочетали ХСН и ХБП с ДЖ. По разным данным частота ДЖ при СН колеблется от 30 до 50%. По данным недавно опубликованного исследования [129] распространенность ДЖ при ХСН составила 63,3%, такой процент распространенности ДЖ при СН несколько ниже наших данных.

В патогенезе СН, ХБП и ДЖ описываются очень сложные патофизиологические связи, такие как снижение уровня эритропоэтина, активация РААС, системное воспаление и повышение уровня гепсидина. Эти механизмы увеличивают уровень ДЖ, тяжесть СН и ХБП и ухудшают исходы у пациентов [53].

Исследований описывающих прогностическое значение ДЖ на развитие различных почечных исходов не так много. В крупном исследовании в когорте французской сети эпидемиологии и информации по хроническим заболеваниям почек (СКD-REIN), включавшей и наблюдавшей 3033 пациента с ХБП 2–5 стадий в течение пяти лет, была оценена распространенность ДЖ, которая составляла 50%, что согласуется с данными, полученными в нашем исследовании.

У 2803 пациентов с ХБП 2-4 стадии на исходном уровне ДЖ был связан, независимо от наличия анемии со значительным повышением риска почечной недостаточности ОР: 1,22 (1,03-1,45), переходе на заместительную почечную терапию ОР: 1,57 (1,27-1,94), повышением общей смертности ОР: 1,31 (1,04-1,66) и госпитализации или смерти из-за СН ОР: 1,38 (1,07-1,80) [130]. В нашем исследовании также подтверждена роль ДЖ как фактора риска неблагоприятного почечного исхода.

Ограничения – пациенты, включенные в исследование, имели нетяжелый клинический статус, что могло привести к более низкой частоте ОПП и ХБП, уровню застойных явлений по протоколу VExUS, чем в общей популяции с ОДХСН. В нашем исследовании отсутствуют данные по уровню альбуминурии на догоспитальном этапе, что вероятно привело к большому уровню ХБП de novo стадий С1 и С2.

Преимущества – в нашем исследовании были проанализированы данные пациентов как при поступлении с ОДХСН, так и при выписке из стационара и стабилизации клинического статуса, была показана большая прогностическая значимость параметров застойных явлений при выписке. Всем пациентам был проведен амбулаторный визит через 3,6 и 12 месяцев после выписки, что позволило оценить функцию почек в динамике, выделить группу пациентов с неразрешившейся ОБП, что в дальнейшем позволило оценить ее влияние на динамику функции почек.

Таким образом, опираясь на данные, полученные в нашей работе и данные ранее опубликованных работ, можно сделать вывод о том, что пациенты с декомпенсацией СН и уровнем альбуминурии А3 – это пациенты высокого риска неблагоприятного исхода, требующие начала наблюдения в короткие сроки после выписки из стационара.

У пациентов, госпитализированных с ОДХСН, уровень альбуминурии при поступлении ассоциируется с более высокой степенью застойных явлений, оцененных лабораторно и с помощью различных инструментальных методов, как при поступлении, так и при выписке из стационара. Альбуминурия более 300 мг/г при поступлении и при выписке являлась предиктором неблагоприятного долгосрочного прогноза: увеличения числа повторных госпитализаций по поводу ОДХСН или смерти от любой причины в течение 365 дней после выписки.

У 42% пациентов после ОДСН отмечалось прогрессирование или развитие de novo ХБП/ ускоренное прогрессирование ХБП в течение года наблюдения. Независимыми факторами риска неблагоприятного почечного прогноза были ХБП в анамнезе, степень застоя при выписке, принимаемые дозы диуретической терапии в стационаре, наличие ОБП в период госпитализации, показатели мочевой кислоты, мочевины в момент поступления и возраст пациентов. Развитие ОПП при госпитализации было связано с более худшими общими исходами (повторные госпитализации с ОДХСН, общая смертность) в течение года наблюдения.

Эти результаты подчеркивают важность рутинного мониторинга СКФ, выявления пациентов с высоким риском развития и/или быстрого прогрессирования ХБП, которым необходимо более интенсивное ведение, с целью минимизации рисков неблагоприятных клинических исходов.

Показана роль ДЖ как фактора неблагоприятных почечных исходов, что определяет статус железа у пациентов с СН как один из важных параметров, которые необходимо оценивать всем пациентам с СН, независимо от наличия анемии.

ВЫВОДЫ

1. Изменения функционального состояния почек у пациентов с ОДХСН отмечались у 64% пациентов. ОПП/ОБП встречалось в 38% случаев, ХБП в 16%, сочетание ХБП с ОПП/ОБП в 10% случаев. Частота ОПП при ОДХСН составляет 18%. Восстановление функции почек после ОПП наблюдалось у 20 % пациентов на 7 день госпитализации.
2. Комбинированный почечный исход наблюдался у 42% пациентов. Уровень альбуминурии при поступлении и при дальнейшем наблюдении был ассоциирован с более высокой степенью застойных явлений. Основными факторами риска неблагоприятного почечного прогноза являлись: ХБП в анамнезе, уровень застойных явлений при выписке, установленная ОБП в период госпитализации и возраст пациентов.
3. У пациентов с ОДХСН перенесенное ОПП, альбуминурия уровня А3 при госпитализации ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом в течение 12 месяцев после выписки.
4. Частота ДЖ у стабильных пациентов с ХСН и ХБП составляет 49%. Установлена более высокая частота комбинированного почечного исхода в группе пациентов с ДЖ. Наличие ДЖ у пациентов с ХСН ассоциируется с уровнем застойных явлений.
5. Получаемая терапия (GDMT) <5 баллов в течение 3 месяцев после выписки из стационара является предиктором развития комбинированного почечного и сердечно-сосудистого исходов в течение 1 года наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую взаимосвязь альбуминурии со степенью выраженности застойных явлений, рекомендуется проводить тест на альбуминурию у пациентов с ХСН.
2. Комплексная оценка функционального состояния почек (СКФ, альбуминурия), уровня застойных явлений и ДЖ необходима у всех пациентов с СН ввиду высокого прогностического значения этих параметров в развитии неблагоприятного почечного и сердечно-сосудистого исходов.
3. С целью выявления пациентов с основными факторами риска неблагоприятного прогноза необходимо выполнять комплексную оценку функционального состояния почек, как в период госпитализации с ОДХСН, так и в дальнейшем амбулаторном наблюдении со стабильным течением СН.
4. Для улучшения качества лечения пациентов с СН всем пациентам целесообразно проводить оценку получаемой базисной терапии СН по шкале GDMT для выявления категорий пациентов высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов и решения вопроса об усилении базисной терапии СН

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония	ОДСН – острая декомпенсация
АД – артериальное давление	сердечной недостаточности
А/К – альбумин/креатининовое	ОДХСН – острая декомпенсация
соотношение разовой порции мочи	хронической сердечной
АМКР – антагонисты	недостаточности
минералокортикоидных рецепторов	ОКС – острый коронарный
АРА – антагонисты рецепторов	синдром
альдостерона	ОР – относительный риск
АРНИ – ангиотензиновых	ОПП – острое повреждение почек
рецепторов и неприлизина	ОШ – отношение шансов
ингибиторы	РААС – ренин-ангиотензин-
БАБ – бета-адреноблокаторы	альдостероновая система
ДЖ – дефицит железа	рСКФ – расчетная скорость
ДАД – диастолическое	клубочковой фильтрации
артериальное давление	САД – систолическое артериальное
ДИ – доверительный интервал	давление
ИБС – ишемическая болезнь сердца	СД – сахарный диабет
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-	СДЛА – систолическое давление
превращающего фермента	легочной артерии
иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-	СКФ – скорость клубочковой
глюкозного котранспортера	фильтрации
КНТЖ – коэффициент насыщения	СН – сердечная недостаточность
трансферрина железом	ССЗ – сердечно-сосудистые
КРС – кардиоренальный синдром	заболевания
ЛЖ – левый желудочек	УЗИ – ультразвуковое
НПВ – нижняя полая вена	исследование
ОБП – острая болезнь почек	ФВ – фракция выброса
	ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная

недостаточность

ЦВД – центральное венозное

давление

ЧСС – частота сердечных

сокращений

ШОКС – шкала оценки

клинического застоя

NT-proBNP – NT-концевой

фрагмент предшественника

мозгового натрийуретического

пептида.

VExUS – ультразвуковая шкала

оценки венозного застоя

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective / Roger VL // *Circ Res.* –2021. –Vol. 128. – P. 1421-1434.
2. McAlister FA. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Investigators. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration Group formula / McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, et al. // *Circ Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5 - №3. – P. 309-314.
3. Батюшин М.М. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмплаглифлозина / Батюшин М.М. // *Российский кардиологический журнал.* – 2021. – Vol. 26 - №1S. – P. 4349.
4. House AA. Conference Participants. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference/ House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. // *Kidney Int.* – 2019. – Vol. 95 - №6. – P.1304-1317.
5. Jankowski J. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options / Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. // *Circulation.* – 2021. – Vol.143 - №11. – P. 1157-1172.
6. Zoccali C. Advanced chronic kidney disease coexisting with heart failure: navigating patients' management / Zoccali C, Levin A, Mallamaci F, et al. // *Clin Kidney J.* – 2025. – Vol.18 - №5. – P. 128.
7. Taha HSE. Heart failure with reduced ejection fraction and chronic kidney disease: a focus on therapies and interventions / Taha HSE, Momtaz M, Elamragy AA, et al. // *Heart Fail Rev.* – 2025. – Vol.30 - №1. – P. 159-175.
8. Koh ES. Recent Update on Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Transition / Koh ES, Chung S. // *Yonsei Med J.* – 2024. – Vol. 65 - №5. – P. 247-256.

9. Rubin S. The Incidence of Chronic Kidney Disease Three Years after Non-Severe Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Single-Center Cohort Study / Rubin S, Orieux A, Clouzeau B, et al. // *J Clin Med.* – 2019. Vol. 8 - №12. – P. 2215.
10. Chen JJ. Strategies for post-cardiac surgery acute kidney injury prevention: A network meta-analysis of randomized controlled trials / Chen JJ, Lee TH, Kuo G, et al. // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 960581.
11. Wang, H. Patient outcomes following AKI and AKD: a population-based cohort study / Wang, H, Lambourg, E, Guthrie, B, et al. // *BMC Med.* – 2022. – P. 229.
12. Lameire NH. Conference Participants. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference / Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. // *Kidney Int.* – 2021. – Vol.100 - № 3. – P. 516-526.
13. Fiorentino M. Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Transition / Fiorentino M, Grandaliano G, Gesualdo L, et al. // *Contrib Nephrol.* – 2018. – Vol. 193. – P. 45-54.
14. Zhang X. The Role of Mitochondria in Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease and Its Therapeutic Potential / Zhang X, Agborbesong E, Li X. // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 11253.
15. Basile DP. ADQI XIII Work Group. Progression after AKI: Understanding Maladaptive Repair Processes to Predict and Identify Therapeutic Treatments / Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2016. – Vol.27 - № 3. – P. 687-697.
16. Jankowska EA. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure / Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol.37 - № 15. – P. 1872-80.
17. Fishbane S. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018 / Fishbane S, Spinowitz B. // *Am J Kidney Dis.* – 2017. – Vol.71 - № 3. – P. 423-435.
18. Savarese G. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. // *Cardiovasc Res.* – 2023. – Vol.118 - № 17. – P. 3272-3287.
19. Guedes. CKDopps Investigators. Serum Biomarkers of Iron Stores Are Associated with Increased Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Nondialysis CKD

Patients, with or without Anemia / Guedes, Murilo; Muenz, et al. // JASN. – 2021. – Vol.32-№ 8. – P. 2020-2030.

20. Mehta RC. CRIC Study Investigators. Iron status, fibroblast growth factor 23 and cardiovascular and kidney outcomes in chronic kidney disease / Mehta RC, Cho ME, Cai X, et al. // Kidney Int. – 2021. – Vol.100 - № 6. – P. 1292-1302.

21. Loncar G. Iron deficiency in heart failure / Loncar G, Obradovic D, Thiele H, et al. // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol.8 - № 4. – P. 2368-2379.

22. Ларина В. Н. Приверженность лечению как неотъемлемый компонент тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ларина В. Н, Замятин К. А, Шерегова Е. Н, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 1. – С. 62-70.

23. Кузьменко, А. А. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: оптимальная медикаментозная терапия. Обзор литературы / А. А. Кузьменко, А. А. Соколова, Д. А. Напалков // Сеченовский вестник. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 4-13.

24. Сумин, А. Н. Оптимальная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов / А. Н. Сумин // РМЖ. – 2018. – Т. 26. – № 11-1. – С. 71-75.

25. Méndez AB. New aspects in cardiorenal syndrome and HFpEF / Méndez AB, Azancot MA, Olivella A, et al. // Clin Kidney J. – 2022. – Vol.15 - № 10. – P. 1807-1815.

26. Ter Maaten JM. Early changes in renal function during rapid up-titration of guideline-directed medical therapy following an admission for acute heart failure / Ter Maaten JM, Mebazaa A, Davison B, et al. // Eur J Heart Fail. – 2023. – Vol.25 - № 12. – P. 2230-2242.

27. Шутов А.М. Почечный континуум: проблемы классификации / Шутов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В. // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2023. – С. 43–49.

28. McCallum W. Acute Kidney Function Declines in the Context of Decongestion in Acute Decompensated Heart Failure / McCallum W, Tighiouart H, Testani JM, et al. // JACC Heart Fail. – 2020. – Vol.8 - № 7. – P. 537-547.

29. Sawhney S. Recovery of kidney function after acute kidney disease-a multi-cohort analysis / Sawhney S, Ball W, Bell S, et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2024. – Vol.39 - № 3. – P. 426-435.
30. Wish JB. Iron Deficiency in CKD Without Concomitant Anemia / Wish JB, Anker SD, Butler J, et al. // *Kidney Int Rep.* – 2021. – Vol.6 - № 11. – P. 2752-2762.
31. Maisons V. Cardio-renal syndrome: what's new in 2023? / Maisons V, Hamzaoui M, Hanoy M, et al. // *Nephrol Ther.* – 2023. – Vol.19 - № 2. – P. 121-138.
32. Gembillo G. Cardiorenal Syndrome: New Pathways and Novel Biomarkers / Gembillo G, Visconti L, Giusti MA, et al. // *Biomolecules.* – 2021. – Vol.11 - № 11. – P. 1581.
33. Mentz RJ. Epidemiology of cardiorenal syndrome / Mentz RJ, Lewis EF // *Cardiol Clin.* – 2011. – Vol.29 - № 2. – P. 301-314.
34. House AA. Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Group. 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.
35. Ricci Z. Cardiorenal Syndrome / Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. // *Crit Care Clin.* – 2021. – Vol.37 - № 2. – P.335-347.
36. Резник Е.В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 1): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы) / Резник Е.В., Никитин И.Г. // *Архивъ внутренней медицины.* – 2019.– Т. 9 - № 1. – С. 5–22.
37. Zoccali C. From Cardiorenal Syndrome to Chronic Cardiovascular and Kidney Disorder: A Conceptual Transition / Zoccali C, Mallamaci F, Halimi JM, et al. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2024. – Vol.19 - № 6. – P. 813-820.
38. Ковальчук, П. Н. Кардиоренальный анемический синдром при хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста в амбулаторной практике / П. Н. Ковальчук, Л. С. Ковальчук // *Кардиология в Беларуси.* – 2022. – Т. 14. – № S4. – С. 61-63.
39. Острожинский, Я. А. Кардиоренальный синдром как актуальная проблема клинической практики / Я. А. Острожинский, М. А. Косцов // *Forcipe.* – 2021. – Т. 4. – № S1. – С. 848-849.

40. Goffredo G. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome / Goffredo G, Barone R, Di Terlizzi V, J, et al. // *Clin Med.* – 2021. – Vol.10 - № 15. – P. 3433.
41. Авдошина, С.В. Острый кардиоренальный синдром: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение / С. В. Авдошина, М. А. Ефремовцева, С. В. Виллевальде, Ж. Д. Кобалава // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2013. – Т. 22. – № 4. – С. 11-17.
42. Mullens. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure / Mullens, W, Abrahams, Z, Francis, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol.53. – P. 589–596.
43. Damman, K. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction / Damman, K, Navis, G, Smilde, TD, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2007. – Vol.9. – P. 872–878.
44. Damman, K. Increased Central Venous Pressure Is Associated with Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients with Cardiovascular Disease / Damman, K, Van Deursen, V.M, Navis, J. et al. // *Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol.53. – P. 582–588.
45. Chen C. Elevated central venous pressure is associated with increased mortality and acute kidney injury in critically ill patients: A meta-analysis / Chen C, Zhou Y, Wang P, et al. // *Crit. Care.* – 2020. – Vol.24. – P. 1–8.
46. Binanay C. ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The ESCAPE trial / Binanay C, Califf R.M, Hasselblad V, et al. // *JAMA* – 2005. – Vol.294. – P. 1625–1633.
47. Pau Llàcer. Congestion as a crucial factor determining albuminuria in patients with cardiorenal disease / Pau Llàcer, Marta Cobo Marcos, Rafael de la Espriella, et al. // *Clinical Kidney Journal.* – Vol.17. – P. 140.
48. Асланова Р. Ш. Характеристика венозного застоя по шкале VExUS у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью / Асланова Р. Ш, Кобалава Ж.Д, Сафарова А. Ф, и др. // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2022.– Т. 31 - № 2. С. 27-31.
49. Кобалава Ж.Д. Почечная венозная доплерография – новый параметр для прогнозирования исходов у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной

недостаточности / Кобалава Ж.Д, Сафарова А. Ф, Асланова Р. Ш, и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2023.– Т. 22 - № 2. С. 53–60.

50. Советова С.А. Взаимосвязь гемодинамических изменений внутривисочечного кровотока с неблагоприятным прогнозом у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Советова С.А, Никифорова Т. А, Чарая К.В, и др. // Кардиология. – 2024.– Т. 64 - № 4. С. 38-44.

51. Rangaswami J. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association / Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. // Circulation. – 2019. – Vol.139 - № 16. – P. 840-878.

52. Di Lullo, L. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury / Di Lullo, L., Reeves, P.B., Bellasi, A., et al. // Semin. Nephrol. – 2019. – Vol.39. – P. 31–40.

53. Singer CE. Role of Iron Deficiency in Heart Failure-Clinical and Treatment Approach: An Overview / Singer CE, Vasile CM, Popescu M, et al. // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol.13 - № 2. – P. 304.

54. Ханюков, А.А. Распространенность и патогенез анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. А. Ханюков, Л. А. Песоцкая, Л. В. Сапожниченко, А. А. Пампуха // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7. – № 2. – С. 219-228.

55. Savarese G. Heart Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF) / Savarese G, Kishi T, Vardeny O, et al. // JACC Heart Fail. – 2023. – Vol.11 - № 1. – P. 34.

56. Ajibowo AO. Cardiorenal Syndrome: A Literature Review / Ajibowo AO, Okobi OE, Emore E, et al. // Cureus. – 2023. – Vol.15 - № 7. – P. 41252.

57. Пахомов, А. П. Кардиоренальный синдром. Современные подходы к классификации, патофизиологии и диагностике. биомаркеры как инструмент ранней диагностики (обзор литературы) / А. П. Пахомов, И. В. Зорин // Альманах молодой науки. – 2023. – № 4(51). – С. 36-38.

58. Borja Quiroga. Estimation of glomerular filtration rate in cardiorenal patients: a step forward / Borja Quiroga, Javier Díez // *Clinical Kidney Journal*. – 2023. – Vol.16 - № 7. – P. 1049–1055.
59. Lees JS. Assessment of Cystatin C Level for Risk Stratification in Adults With Chronic Kidney Disease / Lees JS, Rutherford E, Stevens KI, et al. // *JAMA Netw Open*. – 2022. – Vol.5 - № 10. – P. e2238300.
60. Оранжевеева, В.Н. Цистатин С и sST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек / В. Н. Оранжевеева, О. Л. Белая, С. С. Фатеев и др. // *Терапия*. – 2023. – Т. 9. – № S7(69). – С. 224.
61. Boorsma EM. Albuminuria as a marker of systemic congestion in patients with heart failure / Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. // *Eur Heart J*. – 2023. – Vol.44 - № 5. – P. 368-380.
62. Yunhong Wang. Elevated urinary albumin concentration predicts worse clinical outcomes in hospitalized acute decompensated heart failure patients / Yunhong Wang, Xuemei Zhao, Mei Zhai, et al. // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol.2. – P. e13399.
63. Шахматова, О.О. Альбуминурия у пациентов с мультифокальным атеросклерозом как маркер распространенности поражения и возможный предиктор прогноз-определяющих событий / О. О. Шахматова, А. Л. Комаров, Е. Н. Кривошеева и др. // *Терапевтический архив*. – 2023. – Т. 95. – № 9. – С. 763-768.
64. 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. 270-282.
65. Odutayo A. Prevalence of Albuminuria in a General Population Cohort of Patients With Established Chronic Heart Failure / Odutayo A, Hsiao AJ, Emdin CA. // *J Card Fail*. – 2016. – Vol.22 - № 1. – P. 33-37.
66. Стаценко М.Е. Роль ожирения в поражении почек у больных хронической сердечной недостаточностью / Стаценко М.Е., Фабрицкая С.В., Рындина Ю.А. // *Нефрология*. – 2020. – Т. 24 - № 5. – С. 29-36.
67. Kang M. Albuminuria within the Normal Range Can Predict All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality / Kang M, Kwon S, Lee J, et al. // *Kidney360*. – 2021. – Vol.3 - № 1. – P. 74-82.

68. Ruilope LM. Prevention of cardiorenal damage: importance of albuminuria / Ruilope LM, Ortiz A, Lucia A, et al. // *Eur Heart J.* – 2023. – Vol.44 - № 13. – P. 1112-1123.
69. Wallbach M. Intrarenal Doppler ultrasonography in patients with HFrEF and acute decompensated heart failure undergoing recompensation/ Wallbach M, Valentova M, Schroeter MR, et al. // *Clin Res Cardiol.* – 2023. – Vol.112 - № 8. – P. 1087-1095.
70. Ефремовцева М.А. Диссертация «Кардиоренальные отношения в современной терапевтической госпитальной практике: предикторы, прогноз, лечебно-профилактические стратегии», 2016.
71. Сахаров, В.С. Концепция острой болезни почек и её место в почечном континууме / В. С. Сахаров, М. В. Мензоров, А. Ю. Денисова и др. // *Казанский медицинский журнал.* – 2024. – Т. 105. – № 6. – С. 994-1002.
72. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* – 2013. – Vol.3 - № 1.
73. Damman K. Terminology and definition of changes renal function in heart failure / Damman K, Tang WH, Testani JM, et al. // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol.35. – P. 3413–3416.
74. 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.
75. 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. // *Circ Heart Fail.* – 2018. – Vol.11. – P. e004644.
76. See EJ. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure / See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, et al. // *Kidney Int.* – 2019. – Vol.95 - № 1. – P. 160-172.
77. Hsu CY. ASSESS-AKI Investigators. Post-Acute Kidney Injury Proteinuria and Subsequent Kidney Disease Progression: The Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae in Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study / Hsu CY, Chinchilli VM, Coca S et al. // *JAMA Intern Med.* – 2020. – Vol.180 - № 3. – P. 402-410.

78. Templeton EM. Identifying Candidate Protein Markers of Acute Kidney Injury in Acute Decompensated Heart Failure / Templeton EM, Lassé M, Kleffmann T. et al. // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol.23 - № 2. – P. 1009.
79. Ru SC. Incidence, mortality, and predictors of acute kidney injury in patients with heart failure: a systematic review / Ru SC, Lv SB, Li ZJ. // *ESC Heart Fail.* – 2023. – Vol.10 - № 6. – P. 3237-3249.
80. Поляков, Д.С. Оценка влияния острого повреждения почек на прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в условиях клинической практики / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, А. Р. Вайсберг и др. // *Кардиология.* – 2016. – Т. 56. – № 12. – С. 40-47.
81. Давыдов, В. В. Характеристика острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / В. В. Давыдов, Е. Л. Арехина // *Медицинский совет.* – 2023. – Т. 17. – № 16. – С. 162-170.
82. Vandenberghe. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, et al. // *Cardiorenal Med.* – 2016. – Vol.6 - № 2. – P. 116-28.
83. Noble RA. Long-Term Outcomes in Patients with Acute Kidney Injury / Noble RA, Lucas BJ, Selby NM. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2020. – Vol.15 - № 3. – P. 423-429.
84. Horne KL. A comprehensive description of kidney disease progression after acute kidney injury from a prospective, parallel-group cohort study / Horne KL, Viramontes-Hörner D, Packington R, et al. // *Kidney Int.* – 2023. – Vol.104 - № 6. – P. 1185-1193.
85. Go AS. Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus / Go AS, Yang J, Tan TC, et al. // *BMC Nephrol.* – 2018. – Vol.19 - № 1. – P. 146.
86. Kovesdy CP. Past decline versus current eGFR and subsequent ESRD risk / Kovesdy CP, Coresh J, Ballew SH, et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2016. – Vol.27 - № 8. – P. 2447–55.
87. Heerspink H. Clinical Outcomes in Patients with CKD and Rapid or Non-rapid eGFR Decline: A Report from the DISCOVER CKD Retrospective Cohort / Heerspink H., Nolan S., Carrero JJ, et al. // *Adv Ther.* – 2024. – Vol.41. – P. 3264–3277.
88. Sukmark T. Predictors of faster progression in chronic kidney disease / Sukmark T, Sukmark S. // *J Med Assoc Thai.* – 2014. – Vol.97 - № 8. – P. 812–9.

89. Vigil A. Predictors of a rapid decline of renal function in patients with chronic kidney disease referred to a nephrology outpatient clinic: a longitudinal study / Vigil A, Condés E, Camacho R, et al. // *Adv Nephrol.* – 2015. – Vol.2015. – P. 1–8.
90. Wang H. Patient outcomes following AKI and AKD: a population-based cohort study / Wang H, Lambourg E, Guthrie B, et al. // *BMC Medicine.* – 2022. – Vol.20. – P. 229.
91. Matsuura R. The Clinical Course of Acute Kidney Disease after Cardiac Surgery: A Retrospective Observational Study / Matsuura R, Iwagami M, Moriya H, et al. // *Sci Rep.* – 2020. – Vol.10 - № 1. – P. 6490.
92. Andonovic M. Short- and long-term outcomes of intensive care patients with acute kidney disease / Andonovic M, Traynor JP, Shaw M, et al. // *EClinicalMedicine.* – 2022. – Vol.44. – P. 101291.
93. Beldhuis IE. Evidence-based medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic kidney disease / Beldhuis IE, Lam CSP, Testani JM, et al. // *Circulation.* – 2022. – Vol.145. – P. 693–712.
94. Mullens W. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: A consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / Mullens W, Martens P, Testani JM, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2022. – Vol.24. – P. 603–619.
95. Adamson C. Initial decline (dip) in estimated glomerular filtration rate after initiation of dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Insights from DAPA-HF / Adamson C, Docherty KF, Heerspink HJL, et al. // *Circulation.* – 2022. – Vol.146. – P. 438–449.
96. von Haehling S. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview / von Haehling S, Ebner N, Evertz R, et al. // *JACC Heart Fail.* – 2019. – Vol.7 - № 1. – P. 36-46.
97. Stancu S. Bone marrow iron, iron indices, and the response to intravenous iron in patients with non-dialysis-dependent CKD / Stancu S, Stanciu A, Zugravu A, et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2010. – Vol.55. – P. 639–647.
98. Ghafourian K. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions / Ghafourian K, Shapiro JS, Goodman L, et al. // *JACC Basic Transl Sci.* – 2020. – Vol.5 - № 3. – P. 300-313.

99. Mebazaa A. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): A multinational, open-label, randomised, trial / Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. // *Lancet*. – 2022. – Vol.400. – P. 1938–1952.
100. Janse RJ. Use of guideline-recommended medical therapy in patients with heart failure and chronic kidney disease: from physician's prescriptions to patient's dispensations, medication adherence and persistence / Janse RJ, Fu EL, Dahlström U, Eur J, et al. // *Heart Fail*. – 2022. – Vol.24 - № 11. – P. 2185-2195.
101. Ассоциация нефрологов, научное общество нефрологов России, ассоциация анестезиологов-реаниматологов России, национальное общество специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции. Клинические рекомендации «Острое повреждение почек (ОПП)», 2020.
102. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)», 2021.
103. Fiuzat M. Optimal Background Pharmacological Therapy for Heart Failure Patients in Clinical Trials / Fiuzat M, Hamo CE, Butler J, et al. // *JACC Review Topic*
104. Ефремовцева МА. Коррекция анемии препаратами железа у пациентов с кардиоренальным анемическим синдромом / Ефремовцева МА, Казанцева ТА, Александрия ЛГ, и др.// *Эффективная фармакотерапия*. – 2010. – № 12. – С. 38-41.
105. Клименко АС. Клинические варианты острого почечного повреждения при декомпенсации хронической сердечной недостаточности: распространенность, тяжесть и исходы / Клименко АС, Виллевальде СВ, Кобалава ЖД. // *Клиническая нефрология*. – 2013. – № 5. – С. 19-26.
106. Авдошина СВ. Оценка риска развития острого повреждения почек у больных с острой сердечно-сосудистой патологией без инвазивного вмешательства / Авдошина СВ, Ефремовцева МА, Виллевальде СВ, и др. // *Кардиология*. – 2019.– Т. 59 - № 12S. – С. 46–56.
107. van der Aart-van der Beek AB. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use / van der Aart-van der Beek AB, de Boer RA, Heerspink HJL. // *Nat Rev Nephrol*. – 2022. – Vol.18 - № 5. – P. 294-306.

108. Alshamari AHI. The effect of serum uric acid concentration on the severity of chronic congestive heart failure / Alshamari AHI, Kadhim RK, Al-Mohana SJA. // *J Med Life*. – 2022. – Vol.15 - № 12. – P.1569-1572.
109. James MT. Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System / James MT, Levey AS, Tonelli M, et al. // *JAMA Netw Open*. – 2019. – Vol.2 - № 4. – P. e191795.
110. Xu L. Incidence and prognosis of acute kidney injury versus acute kidney disease among 71 041 inpatients / Xu L, Li C, Li N, et al. // *Clin Kidney J*. – 2023. – Vol.16 - № 11. – P. 1993-2002.
111. Cops J. Selective abdominal venous congestion to investigate cardiorenal interactions in a rat model / Cops J, Mullens W, Verbrugge FH, et al. // *PLoS One*. – 2018. – Vol.13 - № 5. – P. e0197687.
112. Bansal N. CRIC Study Investigators. Cardiac and Stress Biomarkers and Chronic Kidney Disease Progression: The CRIC Study / Bansal N, Zelnick L, Shlipak MG, et al. // *Clin Chem*. – 2019. – Vol.65 - № 11. – P. 1448-1457.
113. Bansal N. NT-proBNP and troponin T and risk of rapid kidney function decline and incident CKD in elderly adults / Bansal N, Katz R, Dalrymple L, et al. // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2015. – Vol.10 - № 2. – P. 205-14.
114. Jo W. Therapeutic roles of thiazides and loop diuretics in blood pressure control and renal protection against chronic kidney disease / Jo W, Koh ES, Chung S. // *Clin Hypertens*. – 2023. – Vol.29 - № 1. – P.14.
115. Hawkins RG. Is population-wide diuretic use directly associated with the incidence of end-stage renal disease in the United States?: a hypothesis / Hawkins RG, Houston MC. // *Am J Hypertens*. – 2005. – Vol.18 - № 1. – P.744–9.
116. Khan YH. Progression and outcomes of non-dialysis dependent chronic kidney disease patients: a single center longitudinal follow-up study / Khan YH, Sarriff A, Adnan AS, et al. // *Nephrol (Carlton)*. – 2017. – Vol.22. – P. 25–34.
117. Khan YH. Outcomes of diuretic use in pre-dialysis CKD patients with moderate renal deterioration attending tertiary care referral center / Khan YH, Sarriff A, Adnan AS, et al. // *Clin Exp Nephrol*. – 2017. – Vol.21. – P.1011–23.

118. Fitzpatrick JK. Loop and thiazide diuretic use and risk of chronic kidney disease progression: a multicentre observational cohort study / Fitzpatrick JK, Yang J, Ambrosy AP, et al. // *BMJ Open*. – 2022. – Vol.12. – P. e048755.
119. Hartupee J. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction / Hartupee J, Mann DL. // *Nat Rev Cardiol*. – 2017. – Vol.14 - № 1. – P. 30-38.
120. Holgado J.L. Acute kidney injury in heart failure: a population study / Holgado J.L, Lopez C, Fernandez A, et al. // *ESC Heart Fail*. – 2020. – Vol.7 - № 2. – P. 415–422.
121. Braam B. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure / Braam B, Cupples W.A, Joles J.A, et al. // *Heart Fail Rev*. – 2012. – Vol.17 - № 2. – P. 161–75.
122. Coca S.G. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / Coca S.G, Singanamala S, Parikh C.R. // *Kidney Int*. – 2012. – Vol.81 - № 5. – P. 442–8.
123. Chawla L.S. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans/ Chawla L.S, Amdur R.L, Shaw A.D, et al. // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2014. – Vol. 9 - № 3. – P. 448–56.
124. Omotoso B.A. Acute kidney injury (AKI) outcome, a predictor of long-term major adverse cardiovascular events (MACE) / Omotoso B.A, Abdel-Rahman E.M, Xin W, et al. // *Clin Nephrol*. – 2016. – Vol. 85 - № 1. – P. 1–11.
125. Coca S.G. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / Coca S.G, Yusuf B, Shlipak M.G, et al. // *Am J Kidney Dis*. – 2009. – Vol. 53 - № 6. – P. 961–973.
126. Forman D.E. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure / Forman D.E, Butler J, Wang Y, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43.– P. 61–67.
127. Haddad F. Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-side heart failure / Haddad F, Fuh E, Peterson T, et al. // *J Card Fail*. – 2011. – Vol. 17 - № 7. – P.533–9.
128. Doshi R. Incidence and implications of acute kidney injury in patients hospitalized with acute decompensated heart failure / Doshi R, Dhawan T, Rendon C, et al. // *Intern Emerg Med*. – 2020. – Vol. 15 - № 3. – P. 421–428.

129. Alnuwaysir RIS. Additional burden of iron deficiency in heart failure patients beyond the cardio-renal anemia syndrome: findings from the BIOSTAT-CHF study / Alnuwaysir RIS, Grote Beverborg N, Hoes MF, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2022. – Vol. 24 - № 1. – P. 192-204.
130. Choukroun G. Association between iron deficiency and risk of major events in chronic kidney disease. / Choukroun G, Baghdadi Y, Rabiéga P, et al. // *Nephrol Ther.* – 2024. – Vol. 20 - № 6. – P. 553-563.