

Ранняя диагностика острого почечного повреждения у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

С.Н. Насонова¹, И.В. Жиров^{1,2}, М.В. Ледахова¹, Т.В. Шарф¹, Е.Г. Босых¹, В.П. Масенко¹, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Ранняя диагностика острого повреждения почек (ОПП) — актуальная проблема оказания медицинской помощи пациентам с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН).

Цель исследования. Изучить возможности ранней диагностики ОПП у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией при помощи биомаркеров ОПП.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов (средний возраст 62,0±11,1 года) с ОДХСН (BNP >500 пг/мл) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ 27,05% [23,25; 32,75], с ФК III–IV класса по NYHA). У всех пациентов определялся уровень креатинина, мочевины, мочевой кислоты, альбумина в сыворотке крови, а также ряд биомаркеров: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), и цистатин С (CysC) в сыворотке крови; молекула повреждения почек-1 (KIM-1) и ангиотензиноген (AGT) в моче.

Результаты и обсуждение. ОПП определяется на основании изменений сывороточной концентрации креатинина или величины диуреза. Полученные результаты свидетельствуют о высокой специфичности и чувствительности использования биомаркеров для диагностики ОПП у пациентов с ОДХСН: NGAL AUC – 0,833 ($p<0,001$), Se – 82,8%, Sp – 4,2%. CysC AUC – 0,823 ($p<0,001$), Se – 79,3%, Sp – 74,2%. KIM-1 AUC – 0,782 ($p<0,001$), Se – 75,9%, Sp – 74,2%, AGT AUC – 0,829 ($p<0,001$), Se – 82,8%, Sp – 77,4%. При многофакторном регрессионном анализе установлено, что при NGAL >157,35 нг/мл риск ОПП возрастает в 13,1 раза (95% ДИ 1,365–126,431), при повышении KIM-1 >1,81 нг/мл риск развития ОПП возрастает в 20,6 раза (95% ДИ 1,802–235,524), а при повышении AGT >14,31 нг/мл риск ОПП повышается в 32,8 раза (95% ДИ 2,752–390,110).

Заключение. ОПП развивается у 48,3% пациентов, госпитализированных с ОДХСН. Пациенты с ОДХСН и ОПП имеют значительно более высокие значения NGAL и CysC в сыворотке крови, KIM-1 и AGT в моче по сравнению с пациентами без ухудшения функции почек. Данные биомаркеры могут служить как для ранней диагностики ОПП, так и для прогнозирования ОПП у пациентов с ОДХСН.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, кардиоренальный синдром I типа, биомаркеры острого почечного повреждения.

Для цитирования: Насонова С.Н., Жиров И.В., Ледахова М.В. и др. Ранняя диагностика острого почечного повреждения у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (4): 67–73. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000168

Early diagnosis of acute renal injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure

S.N. Nasonova¹, I.V. Zhironov^{1,2}, M.V. Ledyakhova¹, T.V. Sharf¹, E.G. Bosykh¹, V.P. Masenko¹, S.N. Tereshchenko^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Early diagnosis of acute kidney injury (AKI) is an urgent problem of providing medical care to patients with acute decompensation of chronic heart failure (ADHF).

Aim. To study the possibilities of previously diagnosing acute renal damage in patients with acute decompensation of chronic heart failure with reduced systolic function using biomarkers of acute renal injury.

Materials and methods. The study included 60 patients (62.0±11.1 years) with HADS (BNP >500 pg/ml) and a reduced left ventricular ejection fraction (LV 27.05% [23.25; 32.75], с FC III–IV NYHA). The level of creatinine, urea, uric acid, albumin in serum was determined in all patients, as well as a number of biomarkers: lipocalin associated with neutrophil gelatinase (NGAL) and cystatin C (CysC) in serum; kidney damage molecule-1 (KIM-1) and angiotensinogen (AGT) in the urine.

Results and discussion. AKI is determined based on changes in serum creatinine concentration or diuresis value. The results obtained indicate a high specificity and sensitivity of the use of biomarkers for the diagnosis of AKI in patients with ADHF. NGAL AUC – 0.833 ($p<0.001$), Se – 82.8%, Sp – 4.2%. CysC AUC – 0.823 ($p<0.001$), Se – 79.3%, Sp – 74.2%. KIM-1 AUC – 0.782 ($p<0.001$), Se – 75.9%, Sp – 74.2%. AGT AUC – 0.829 ($p<0.001$), Se – 82.8%, Sp – 77.4%. In a multifactorial regression analysis, it was found that with NGAL greater than 157.35 ng/ml, the risk of AKI increases 13.1 times (95% CI 1.365–126.431), with an increase in KIM-1, the risk of the development of AKI increases 20.6 times (95% CI 1.802–235.524), and with an increase in AGT more than 14.31 ng/ml, the risk of AKI increases 32.8 times (95% CI 2.752–390.110).

Conclusion. Acute kidney injury develops in 48.3% of patients hospitalized with acute decompensation of chronic heart failure. Patients with acute decompensation of chronic heart failure and AKI have significantly higher serum NGAL and CysC, KIM-1 and AGT values in the urine compared with patients without impairing renal function. These biomarkers can serve both for the early diagnosis of acute kidney damage and the prediction of AKI in patients with acute decompensation of chronic heart failure.

Key words: acute renal injury, acute decompensation of heart failure, cardiorenal syndrome type I, biomarkers of acute renal injury.

For citation: Nasonova S.N., Zhironov I.V., Ledyakhova M.V., et al. Early diagnosis of acute renal injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (4): 67–73. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000168

ИМТ – индекс массы тела
 ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности
 ОПП – острое повреждение почек
 ОСН – острая сердечная недостаточность
 ОШ – отношение шансов
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 СД – сахарный диабет
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс по NYHA
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 AGT – ангиотензиноген
 CysC – цистатин С
 KIM-1 – молекула повреждения почек-1
 NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
 NT-proBNP – N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрий-уретического пептида

Введение

Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) – это период течения хронической сердечной недостаточности, при котором происходит быстрое нарастание симптомов сердечной недостаточности, что требует незамедлительной госпитализации с целью проведения интенсивной терапии. ОДХСН в структуре острой сердечной недостаточности (ОСН) занимает ведущее место; так, по данным ряда исследований, она составляет от 48 до 75% от всех вариантов ОСН [1–6]. ОДХСН ассоциируется с неблагоприятными исходами, включая высокие показатели повторных госпитализаций и летальности [7]. Повторные госпитализации у пациентов с ОДХСН составляют в течение 1 года 48,1%, а по поводу сердечной недостаточности в течение 1 года – 29,91% [1]. Высока и летальность у пациентов с ОДХСН как во время нахождения в стационаре, так и после выписки: по данным различных наблюдений, летальность в стационаре составляет от 3,2 до 7,4%; после выписки из стационара в течение 3 мес – 8,8%; в течение 1 года – от 22,6 до 27,2% [1, 2, 4, 5]. В основе патофизиологического каскада декомпенсации сердечной недостаточности лежат такие патологические реакции, как гемодинамическая перегрузка, венозный застой, воспаление, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, а также нарушение функции почек [8]. Именно снижение функции почек является таким важным прогностическим у пациентов с ОСН. Смертность пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН и имеющих снижение функции почек, в два-три раза выше в сравнении с пациентами, у которых функция почек во время лечения не менялась [9]. В 25–70% случаев острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности развивается острое повреждение почек (ОПП). Развитие ОПП у пациентов с ОДХСН ассоциируется с более продолжительной госпитализацией

и большей частотой повторных госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН), прогрессированием ХБП, сердечно-сосудистой и общей смертностью [10–12]. Смертность больных с ОПП составляет 28–82%, и у 40% функция почек не восстанавливается к моменту выписки из стационара [13, 14]. ОПП у пациентов с ОДХСН может рассматриваться в рамках кардиоренального синдрома I типа, т. е. как острое ухудшение сердечной функции (ОСН), ведущее к острому повреждению почек [15, 16]. К патофизиологическим механизмам, лежащим в основе кардиоренального синдрома I типа, относят как гемодинамические факторы (снижение почечного кровотока, ухудшение интраклубулярной ауторегуляции гломерулярного кровотока [17], вазоконстрикция интраклубулярных артерий, увеличение почечного венозного давления [18]), так и негемодинамические, такие как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы, воспаления [19], оксидативный стресс, снижение продукции оксида азота (NO) [20]. Раннее выявление ОПП позволяет начать лечение, предупредить развитие осложнений и снизить летальность. Согласно KDIGO [21] ОПП определяется как:

- повышение SCr на 0,3 мг/дл и более (26,5 мкмоль/л и более) в течение 48 ч, или
- повышение SCr более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней), или
- объем мочи <0,5 мл/кг в час за 6 ч.

Однако до 50% функций почек может быть утрачено еще до повышения уровня креатинина [22]. В связи с этим большое значение отводится определению биомаркеров для ранней диагностики ОПП. К наиболее значимым биомаркерам ОПП относят липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), цистатин С (CysC), молекула повреждения почек-1 (KIM-1) и ангиотензиноген (AGT).

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности ранней диагностики ОПП у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией при помощи биомаркеров ОПП.

Материалы и методы

В исследование включено 60 пациентов (100% – мужчины) с ОДХСН (BNP >500 пг/мл) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ 27,05 [23,25; 32,75] %), в возрасте 62,0±11,1 года, госпитализированных в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Развитие ХСН было об-

Сведения об авторах:

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., в.н.с. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

Ледяхова Мария Викторовна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Босых Елена Георгиевна – врач-лаборант отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Шарф Татьяна Васильевна – к.б.н., н.с. лаб. иммунохимии НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Масенко Валерий Павлович – д.м.н., проф., руководитель отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Тереженко Сергей Николаевич – д.м.н., проф., первый зам. ген. директора, зам. ген. директора по научной работе, руководитель отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

Контактная информация:

Насонова Светлана Николаевна – к.м.н., с.н.с. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»; тел.: +7(910)434-68-58; e-mail: dr.nasonova@mail.ru

условлено ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Наиболее распространенной причиной развития сердечной недостаточности являлась ИБС (65%). Общая характеристика включенных в исследование пациентов приведена в **табл. 1**.

В наблюдение не включались пациенты с острым коронарным синдромом, инсультом в последние 6 мес; обструкцией выносящего тракта левого желудочка, с острыми воспалительными заболеваниями сердца, констриктивным перикардитом, рестриктивной кардиомиопатией; шоком различной этиологии; нарушениями функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ; уровень креатинина в крови ≥220 мкмоль/л); острым гломерулонефритом, острым пиелонефритом; инсулинзависимым СД.

Особое внимание уделяли выявлению этиологических причин и факторов риска сердечной недостаточности и ОПП, установлению времени появления клинических симптомов, наличию эпизодов декомпенсации, а также сведениям о заболеваниях почек.

Проводилось общеклиническое обследование, для оценки тяжести симптомов СН использовалась функциональная классификация ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) ESC (2012) [23] и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского национального общества терапевтов (РНОТ) 2013 г. [24]. Всем пациентам выполнена комплексная трансторакальная эхокардиография на ультразвуковых сканерах высокого и экспертного уровня Vivid E9 кардиологическим датчиком с диапазоном частот от 3,5 до 5 МГц. Исследование проводилось по стандартной методике.

Кроме общеклинических исследований крови и мочи, выполняли биохимический анализ крови. В биохимическом анализе крови определяли на анализаторе ARCHITECT с 8000 Abbott (США) содержание креатинина, СКФ, рассчитываемую по формуле СКД-ЕРІ, уровни калия, натрия, хлора, мочевины, мочевой кислоты, аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, билирубина, глюкозы. Исследование концентраций биомаркеров проводили следующим образом. Забор образцов крови и мочи выполняли при поступлении пациентов в стационар, сразу после первичного осмотра врачом и оценки выраженности симптомов сердечной недостаточности, ФК, степени декомпенсации ХСН, до назначения медикаментозной, в том числе внутривенной диуретической, терапии. Кровь из локтевой вены забиралась в пробирку с осадочными гранулами. Сбор первой дневной порции мочи (средняя струя) производился непосредственно в стерильный контейнер. Пробирки центрифугировались в течение 15 мин со скоростью 2500 об/мин при температуре +4 °С. Образцы сыворотки и мочи в объеме 500 мкл разливались в микропробирки типа Eppendorf, пробы хранились при температуре –80 °С. Определение биомаркеров проводилось в отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Острое повреждение почек диагностировали и классифицировали согласно Клиническим практическим рекомендациям по диагностике и лечению хронической болезни почек KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury) 2012 г. (далее – Рекомендации KDI-O). ОПП диагностировали при повышении уровня креатинина в сыворотке крови ≥26,5 мкмоль/л за 48 ч, или повышении уровня креатинина в сыворотке крови

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Параметр	Значение
Возраст, годы	62,0±11,1
Мужской пол, n (%)	60 (100)
Причина ХСН, n (%):	
ИБС	39 (65)
АГ	15 (25)
ДКМП	6 (10)
Тяжесть ХСН, n (%):	
III ФК	26 (43,33)
IV ФК	34 (56,67)
ИМТ, кг/м ² , М±SD	31,03±5,28
ФВ ЛЖ, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,05 [23,25; 32,75]
СД 2-го типа, n (%)	19 (31,67)
ХБП, n (%)	11 (18,33)
Лабораторные показатели, Ме [25-й; 75-й перцентили]:	
креатинин, мкмоль/л	103,2 [83,4; 138,8]
мочевина, ммоль/л	8,5 [6,5; 11,0]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	65,55 [45,2500; 85,50]
NT-proBNP, пг/мл	4478,5 [2630,5; 9105,0]

Примечание. ФК – функциональный класс по НУНА, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP – N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида.

в 1,5 раза и более в сравнении с исходным уровнем (в течение предшествующих 7 сут), или объем мочи <0,5 мл/кг/ч за 6 ч. Первую стадию ОПП диагностировали при повышении уровня креатинина сыворотки ≥26,5 мкмоль/л, либо в 1,5–1,9 раза по сравнению с исходным уровнем, или объем мочи <0,5 мл/кг/ч за 6–12 ч. У пациентов с развившимся ОПП при отсутствии сведений об исходной величине концентрации креатинина использовали «базальные» значения креатинина в крови, соответствующие величинам СКФ 75 мл/мин/м² [15].

Определение биомаркеров острого повреждения почек. Для количественного определения NGAL и CysC в сыворотке крови применялись тест-системы Human Lipocalin-2/NGAL (RD systems, DLCN20, США) и Human Cystatin C ELISA (BioVendor, RD 191009100, Чехия), соответственно. Для количественного определения NGAL производилось разведение образцов в 20 раз, для количественного определения CysC – разведение образцов в 400 раз. Чувствительность тест-системы Human Lipocalin-2/NGAL: 0,003–0,04 нг/мл, среднее – 0,012 нг/мл, чувствительность тест-системы Human Cystatin C ELISA составила 0,25 нг/мл. Для количественного определения AGT и KIM-1 в моче применялись тест-системы Human Total Angiotensinogen Assay Kit (IBL, JP27412, Япония) и Human Urinary TIM-1/KIM-1/HAVCR (RD systems, DKM100, США) соответственно. Для количественного определения AGT производилось разведение образцов в 5 раз. Чувствительность тест-системы Human Total Angiotensinogen Assay Kit – 0,03 нг/мл, чувствительность тест-системы Human Urinary TIM-1/KIM-1/HAVCR составила 0,046 нг/мл. Данные тесты основаны на методе количественного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». Учет результатов анализа проводился на микропланшетном ридере Lumimeter Photometer LMA01 (фильтр 450 нм) фирмы

Beckman Coulter (Чехия). Обработка данных проводилась с помощью алгоритма 4PL.

Все анализы, в том и числе и биомаркеры, определялись как на протяжении лечения в стационаре, так и на момент достижения компенсации явлений ХСН.

ХБП диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO 2012 г. [25]. Критерием ХБП считали СКФ <60 мл/мин/1,73 м² продолжительностью 3 мес и более с наличием повреждения почек или без признаков повреждения. Расчет СКФ у пациентов с ХБП проводился расчетным методом по формуле СКД-ЕРІ.

Статистическую обработку материала проводили с использованием статистической программы SPSS Statistic 17 (IBM, США). Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Шапиро–Уилка. Для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывались среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD). При отклонении распределения параметров от нормального данные представлены в виде медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Корреляционный анализ между переменными выполнялся методом Спирмена. При проведении ROC-анализа определены наиболее значимые диагностические маркеры. Качество модели в зависимости от AUC (area under ROC curve, площадь под ROC-кривой) определялось исходя из следующей градации: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; <0,6 – неудовлетворительное. Оценка риска развития ОПП проводилась методом логистической регрессии. Определялись отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$, при условии, что значения 95% ДИ для ОШ не пересекали 1.

Результаты

Согласно критериям KDIGO в 48,33% случаев выявлено ОПП у пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН (рис. 1). Пациенты с ОПП имели его I стадию.

По сравнению с внутрибольничным ОПП, которое выявлялось в 37,93% случаев, чаще регистрировалось внебольничное (догоспитальное) ОПП – в 62,07% (рис. 2).

У пациентов с ОПП по сравнению с пациентами без ОПП выявлены более высокие уровни биомаркеров ОПП (NGAL, CysC, KIM-1 и AGT; $p < 0,001$ во всех случаях; табл. 2).

Для оценки диагностической ценности определения биомаркеров ОПП в диагностике ОПП проведен ROC-анализ (рис. 3, см. на цветной вклейке).

AUC NGAL составляла 0,833, CysC – 0, AGT – 0,829, KIM-1 – 0,782, полученное при анализе биомаркеров ОПП, что указывает на очень хорошее и хорошее качество модели. При отрезном значении NGAL 157,35 нг/мл чувствительность и специфичность составили 82,8 и 74,2%, соответственно. Для CysC отрезное значение составило 1364,0 нг/мл при чувствительности и специфичности 79,3 и 74,2%, соответственно. Отрезное значение для AGT – 14,31 нг/мл, чувствительность и специфичность составили 82,8 и 77,4%, соответственно. Чувствительность 75,9% и специфичность 74,2% соответствовали отрезному значению 1,81 нг/мл для KIM-1.

При проведении корреляционного анализа между биомаркерами с показателями функции почек и другими лабораторными показателями, такими как креатинин, СКФ и мочевины, выявлены прямые корреляционные связи уровня креатинина с концентрациями NGAL ($r = 0,549$; $p < 0,001$),

Таблица 2. Уровни биомаркеров повреждения почек у пациентов с ОДХСН в зависимости от наличия ОПП, Me [25-й; 75-й перцентили]

Биомаркер	ОПП «+»	ОПП «-»	<i>p</i>
NGAL, нг/мл	171,2 [159,0; 241,15]	136,8 [108,2; 163,0]	<0,001
CysC, нг/мл	1635,0 [1384,0; 2009,5]	1232,0 [1031,0; 1372,0]	<0,001
KIM-1, нг/мл	2,032 [1,802; 2,542]	1,375 [0,725; 2,06]	<0,001
AGT, нг/мл	16,51 [15,16; 35,45]	5,26 [2,06; 14,3]	<0,001

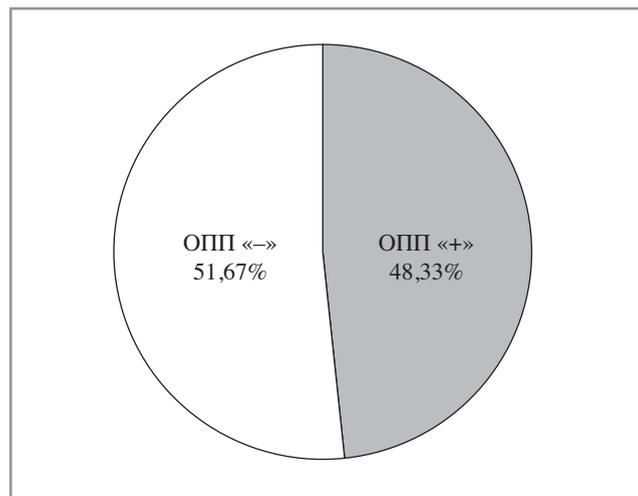


Рис. 1. Частота ОПП у пациентов с ОДХСН.

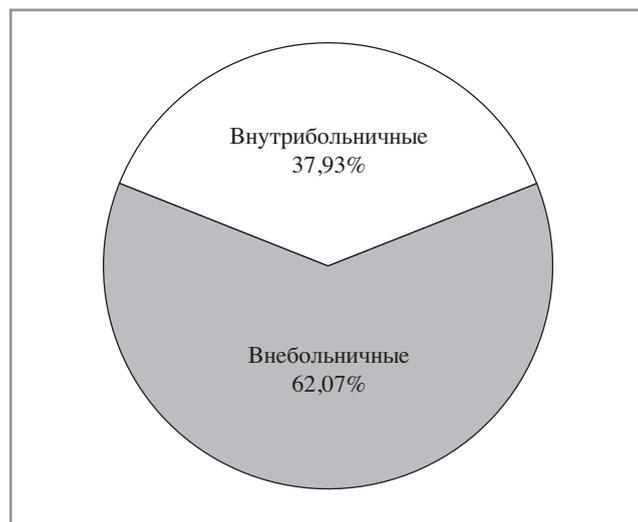


Рис. 2. Варианты ОПП у пациентов с ОДХСН.

CysC ($r = 0,584$; $p < 0,001$), AGT ($r = 0,474$; $p < 0,001$), KIM-1 ($r = 0,330$; $p = 0,010$) и NT-proBNP ($r = 0,255$; $p = 0,049$). Отмечены обратные корреляционные связи СКФ с концентрациями CysC ($r = -0,608$; $p < 0,001$), NGAL ($r = -0,571$; $p < 0,001$), AGT ($r = -0,489$; $p < 0,001$), KIM-1 ($r = -0,349$; $p = 0,006$), NT-proBNP ($r = -0,286$; $p = 0,027$) и hs-TnT ($r = -0,309$; $p = 0,016$). Установлены прямые корреляционные связи уровня мочевины с концентрациями CysC ($r = 0,593$; $p < 0,001$), NGAL ($r = 0,507$; $p < 0,001$), AGT ($r = 0,434$; $p = 0,001$), KIM-1 ($r = 0,404$; $p = 0,001$), NT-proBNP ($r = 0,420$;

Таблица 3. Корреляционные связи между биомаркерами и показателями функции почек, а также другими лабораторными показателями

Показатель	Креатинин	СКФ	Мочевина	Мочевая кислота	Калий	Натрий	Хлор	Гемоглобин	Альбумин
NGAL	0,549** <0,001	-0,571** <0,001	0,507** <0,001	-0,056 0,670	0,164 0,209	0,282* 0,029	-0,059 0,654	-0,018 0,890	-0,012 0,930
KIM-1	0,330** 0,010	-0,349** 0,006	0,404** 0,001	0,183 0,162	-0,038 0,771	0,112 0,395	-0,064 0,628	-0,056 0,673	-0,121 0,357
AGT	0,474** <0,001	-0,489** <0,001	0,434** 0,001	0,119 0,367	0,018 0,891	0,043 0,745	0,125 0,341	-0,006 0,963	-0,206 0,115
CysC	0,584** <0,001	-0,608** <0,001	0,593** <0,001	0,141 0,282	0,354** 0,006	0,137 0,298	-0,008 0,950	0,040 0,761	-0,269* 0,038
NT-proBNP	0,255* 0,049	-0,286* 0,027	0,420** 0,001	0,268* 0,038	0,038 0,774	-0,291* 0,024	-0,073 0,579	-0,314* 0,015	-0,525** <0,001
hs-TnT	0,242 0,062	-0,309* 0,016	0,315* 0,014	0,168 0,199	-0,054 0,679	-0,089 0,501	-0,020 0,878	-0,337** 0,008	-0,316* 0,014
hs-CRP	0,146 0,265	-0,159 0,226	0,156 0,235	0,113 0,389	-0,099 0,454	-0,197 0,132	-0,254* 0,050	-0,007 0,960	-0,244 0,060

Примечание. * – корреляция значима на уровне $p=0,05$ (двусторонняя); ** – корреляция значима на уровне $p=0,01$ (двусторонняя).

$p=0,001$) и hs-TnT ($r=0,315$; $p=0,014$). Вместе с тем отмечены значимые корреляционные связи между биомаркерами и электролитами (калий, натрий, хлор), а также с гемоглобином, мочевой кислотой и альбумином. Характеристика корреляционных связей между биомаркерами с показателями функции почек и другими лабораторными показателями представлена в табл. 3.

Кроме того, нами проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. С помощью полученных нами отрезных значений при проведении ROC-анализа исследуемые непрерывные показатели сведены к бинарным. Для построения 95% ДИ и оценки ОШ для исследуемого показателя применяли модель бинарной логистической регрессии. В однофакторном регрессионном анализе установлено, что при концентрации NGAL >157,35 нг/мл риск развития ОПП увеличивается в 13,8 раза (95% ДИ 3,933–48,418). При концентрации KIM-1 >1,81 нг/мл риск развития ОПП увеличивается в 9,0 раза (95% ДИ 2,802–29,134). При концентрации AGT >14,31 нг/мл риск развития ОПП увеличивается в 16,5 раза (95% ДИ 4,578–59,163). При концентрации CysC >1364 нг/мл риск развития ОПП увеличивается в 11,0 раза (95% ДИ 3,300–36,811).

При включении в многофакторную модель значений биомаркеров ОПП риск развития ОПП увеличивается при концентрациях биомаркеров ОПП: NGAL >157,35 нг/мл – в 13,1 раза (95% ДИ 1,365–126,431), KIM-1 >1,81 нг/мл – в 20,6 раза (95% ДИ 1,802–235,524), AGT >14,31 нг/мл – в 32,8 раза (95% ДИ 2,752–390,110; табл. 4).

Обсуждение

К проблеме поражения органов-мишеней у пациентов с ОДХСН в настоящее время приковано пристальное внимание [26–28]. ОПП у пациентов с ОДХСН необходимо рассматривать в рамках кардиоренального синдрома I типа, при котором острое ухудшение сердечной функции приводит к ОПП.

В нашей работе проведено исследование частоты ОПП у пациентов, госпитализированных с ОДХСН, которое определено на основании критериев KDIGO и развивалось в 48,33% случаев. В исследовании С.Н. Yang и соавт. показано, что у пациентов, госпитализированных с ОДХСН ($n=103$), частота развития ОПП составила 47,6% случаев [29]. А в исследовании Q. Zhou и соавт. продемонстрировано, что у пациентов, госпитализированных

Таблица 4. Риск развития ОПП в зависимости от уровней биомаркеров повреждения почек

Биомаркер	ОШ	95% ДИ	p
NGAL >157,35 нг/мл	13,137	1,365–126,431	0,026
KIM >1,81 нг/мл	20,599	1,802–235,524	0,015
AGT >14,31 нг/мл	32,765	2,752–390,110	0,006
CysC >1364 нг/мл	4,319	0,740–25,215	0,104

с ОДХСН ($n=1005$), частота развития ОПП составила 44,3% случаев. Риск развития ОПП связан с наличием ХБП в анамнезе [26].

В клинической практике диагностика ОПП определяется согласно Рекомендациям KDIGO на основании измененной сывороточной концентрации креатинина или величины диуреза. Повышение уровня креатинина происходит уже на фоне развившегося ОПП. С учетом того факта, что до 50% функции почек может быть утрачено еще до повышения креатинина [22], нами проведено изучение биомаркеров раннего почечного повреждения у пациентов с ОДХСН.

Согласно полученным данным, исследование биомаркеров ОПП показало более высокие уровни NGAL и CysC в сыворотке крови, KIM-1 и AGT в моче у пациентов с ОПП по сравнению с пациентами без ОПП ($p<0,001$ во всех случаях). Для прогнозирования ОПП проведен ROC-анализ. AUC NGAL составила 0,83 (95% ДИ 0,73–0,93; $p<0,001$). Схожие данные получены и в других исследованиях. Однако следует отметить, что в этих исследованиях принимали участие пациенты с ОСН, в то время как в нашем наблюдении – с ОДХСН. Так, по данным A. Palazzuoli и соавт., у пациентов с острой сердечной недостаточностью AUC NGAL для прогнозирования острого повреждения почек составила 0,82 [30]. В другом исследовании у пациентов с острой сердечной недостаточностью AUC NGAL для прогнозирования острого повреждения почек составила 0,81 [31]. В нашем исследовании AUC CysC для прогнозирования ОПП составила 0,82 (95% ДИ 0,72–0,93; $p<0,001$). M. Nejat и соавт. показали, что у пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, AUC CysC для прогнозирования ОПП составила 0,80 [32]. Y. Hu и соавт. отмечали, что у пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, AUC CysC для прогнозирования ОПП составила 0,842 [33]. Изменение уровня ангиотензиногена и KIM-1 как маркеров

ОПП изучали чаще у пациентов именно с ОДХСН. Так, Х. Yang и соавт. выявили, что у пациентов с ОДХСН AUC AGT для прогнозирования ОПП составила 0,84 [34]. С. Chen и соавт. показали, что у пациентов с ОДХСН AUC AGT составила 0,78 [35]. А С.Н. Yang и соавт. отмечали, что у пациентов с ОДХСН AUC KIM-1 для прогнозирования ОПП составила 0,757 [29]. Наши результаты согласуются с ранее опубликованными исследованиями, и AUC AGT для прогнозирования ОПП составила 0,83 (95% ДИ 0,72–0,94; $p < 0,001$), а AUC KIM-1 составила 0,78 (95% ДИ 0,66–0,90; $p < 0,001$).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1242-54. doi: 10.1002/ehf.890
- Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde MF, de Groot P, et al. Heart Failure of the French Society of Cardiology. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:465-76. doi: 10.1093/eurjhf/hfs189
- Panduranga P, Sulaiman K, Al-Zakwani I, Alazzawi AA, Abraham A, et al. Demographics, Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Acute Heart Failure Patients: Observations from the Oman Acute Heart Failure Registry. *Oman Med J.* 2016 May;31(3):188-95. doi: 10.5001/omj.2016.37
- Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:239-48. doi: 10.1093/eurjhf/hfq002
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, et al. Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010 Oct;12(10):1076-84. doi: 10.1093/eurjhf/hfq154
- Parentica J, Spinar J, Vitovec J, Widimsky P, Linhart A, et al. Long-term survival following acute heart failure: The Acute Heart Failure Database-Main registry (AHEAD Main). *Eur J Intern Med.* 2013;24:151-60. doi: 10.1016/j.ejim.2012.11.005
- Bader FM, Attallah N. Insights into cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2017 Mar;32(2):203-8. doi: 10.1097/HCO.0000000000000378
- Терещенко С.Н., Жиров И.В., Насонова С.Н., Николаева О.А., Ледяхова М.В. Патопфизиология острой сердечной недостаточности. Что нового? *Российский кардиологический журнал.* 2016;9(137):52-64 [Tereshchenko SN, Zhirov IV, Nasonova SN, Nikolaeva OA, Ledyakhova MV. Pathophysiology of acute heart failure. What's new? *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal = Russ J Cardiol.* 2016;9(137):52-64 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-9-52-64
- Жиров И.В., Терещенко С.Н. Место серелаксина в лечении острой сердечной недостаточности: от уменьшения симптоматики к улучшению прогноза. *Евразийский кардиологический журнал.* 2015;(3):32-7 [Zhirov IV, Tereshchenko SN. Serelaxin in the strategy of management of the patients with acute decompensated heart failure: from decreasing of symptoms to the improvement of survival. *Evrziskii Kardiologicheskii Zhurnal = Eurasian Heart Journal.* 2015;(3):32-7 (In Russ.)].
- Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, Faselis C, Palant CE, Kimmel PL. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:448-56. doi: 10.2215/CJN.02440213
- Wu VC, Wu CH, Huang TM, Wang CY, Lai CF, Shiao CC, et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:595-605. doi: 10.1681/ASN.2013060610
- Oduyayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S, Emdin CA, et al. AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jan;28(1):377-87. doi: 10.1681/ASN.2016010105
- Piccini P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, Rocco M, Alessandri E, Giunta F, Michetti V, Iannuzzi M, Belluomo Anello C, Brienza N, Carlini M, Pelaia P, Gabbanelli V, Ronco C. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiologica.* 2011 Nov;77(11):1072-83.
- McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C. ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. *Contrib Nephrol. Basel, Karger.* 2013;182:99-116. doi: 10.1159/000349969
- Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 2). *Неотложная кардиология.* 2017;13(1):34-59 [A clinical guideline for management of patients with acute heart failure at pre-hospital and hospital stages of care delivery (part 2). *Neotlozhnaya Kardiologiya = Emergency Cardiology.* 2017;13(1):34-59 (In Russ.)].
- Prins K, Thenappan T, Markowitz J, Pritzker M. Cardiorenal syndrome type 1: renal dysfunction in acute decompensated heart failure. *J Clin Outcomes Manag.* 2015;22:443-54.
- Jentzer JC, Chawla LS. A Clinical Approach to the Acute Cardiorenal Syndrome. *Crit Care Clin.* 2015 Oct;31(4):685-703. doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.006
- Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, et al. Worsening renal function definition is insufficient for evaluating acute renal failure in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018 Feb 1. doi: 10.1002/ehf2.12264 [Epub ahead of print].
- Janssens U, Joannidis M. Acute cardiorenal syndromes. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2016 May;111(4):341-58. doi: 10.1007/s00063-016-0159-7. Epub 2016 May 10.
- Virzi GM, Torregrossa R, Cruz DN, Chionh CY, de Cal M, et al. Cardiorenal Syndrome Type 1 May Be Immunologically Mediated: A Pilot Evaluation of Monocyte Apoptosis. *Cardiorenal Med.* 2012;2(1):33-42. doi: 000335499
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-126.
- Shyam R, Patel ML, Sachan R, Kumar S, Pushkar DK. Role of Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a Biomarker of Acute Kidney Injury in Patients with Circulatory Shock. *Indian J Crit Care Med.* 2017 Nov;21(11):740-5. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_315_17
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-847.
- Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2013;81(7):379-472 [National clinical guidelines (OSSN, RKO, RNMOT) on diagnostics and treatment of chronic heart failure (4th ed.). *Serdechnaya nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal.* 2013;81(7):379-472 (In Russ.)].
- Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2012 по Диагностике и Лечение Хронической Болезни Почек / KGIGO 2012. *Нефрология и диализ.* 2017;(1):22-206 [Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / KGI-GO 2012. *Nefrologiya i dializ.* 2017;(1):22-206 (In Russ.)].

Заключение

ОПП развивается у 48,3% пациентов, госпитализированных с ОДХСН. Кроме того, пациенты с ОДХСН и ОПП имеют значительно более высокие значения NGAL и CysC в сыворотке крови, KIM-1 и AGT в моче, по сравнению с пациентами без ухудшения функции почек. Данные биомаркеры могут служить для ранней диагностики ОПП у пациентов с ОДХСН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

26. Zhou Q, Zhao C, Xie D, Xu D, Bin J, et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes. *BMC Nephrol.* 2012;13:51. doi: 10.1186/1471-2369-13-51
27. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med.* 2016;6(2):116-28. doi: 10.1159/000442300
28. Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(3):231-9. doi: 10.3949/ccjm.85a
29. Yang CH, Chang CH, Chen TH, Fan PC, Chang SW, Chen CC, et al. Combination of Urinary Biomarkers Improves Early Detection of Acute Kidney Injury in Patients With Heart Failure. *Circ J.* 2016;80(4):1017-23. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0886
30. Palazzuoli A, Ruocco G, Beltrami M, Franci B, Pellegrini M, et al. Admission plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) predicts worsening renal function during hospitalization and post discharge outcome in patients with acute heart failure. *Acute Card Care.* 2014;16(3):93-101. doi: 10.3109/17482941.2014.911915
31. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, De Gori C, et al. Comparison of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Versus B-Type Natriuretic Peptide and Cystatin C to Predict Early Acute Kidney Injury and Outcome in Patients With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2015;116(1):104-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.043
32. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(10):3283-9. doi: 10.1093/ndt/gfq176
33. Hu Y, Liu H, Du L, Wan J, Li X. Serum Cystatin C Predicts AKI and the Prognosis of Patients in Coronary Care Unit: a Prospective, Observational Study. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(6):961-73. doi: 10.1159/000485341
34. Yang X, Chen C, Tian J, et al. Urinary angiotensinogen level predicts AKI in acute decompensated heart failure: a prospective, two-stage study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2032-41. doi: 10.1681/ASN.2014040408
35. Chen C, Yang X, Lei Y, Zha Y, Liu H, Ma C, et al. Urinary biomarkers at the time of aki diagnosis as predictors of progression of aki among patients with acute cardiorenal syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1536-44. doi: 10.2215/CJN.00910116

Поступила 30.11.2018