

*На правах рукописи*

**ЛЕДЯХОВА МАРИЯ ВИКТОРОВНА**

**Функциональное состояние почек у пациентов  
с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности  
и возможность медикаментозной коррекции почечной дисфункции**

14.01.05 Кардиология

03.01.04 Биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва-2018 год

Работа выполнена в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и в отделе нейрогуморальных и иммунологических методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук, профессор

Терещенко Сергей Николаевич

Доктор медицинских наук, профессор

Масенко Валерий Павлович

**Официальные оппоненты:**

Явелов Игорь Семенович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ивков Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Естествознания, профессор кафедры медицины катастроф лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2019 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Сергиенко Игорь Владимирович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) является одной из наиболее важных медицинских и социально-значимых проблем здравоохранения из-за ее широкой распространенности среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на достижения современной кардиологии, ОДХСН ассоциируется с высоким риском смерти и повторной госпитализации. По данным регистра ESC-HF-LT повторные госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) составляют в течение 1 года – 29,9% у пациентов с ОДХСН [Chioncel O., 2017]. По данным регистров EHFS II, IN-HF Outcome Registry, ESC-HF-LT общая смертность составляет в течение 1 года – от 22,6 до 27,2% у пациентов с ОДХСН [Harjola V., 2010; Tavazzi L., 2013; Chioncel O., 2017], по данным Всероссийского регистра ОРАКУЛ-РФ – 43% [Арутюнов А.Г., 2015].

Одним из факторов неблагоприятного прогноза при ОДХСН является нарушение функционального состояния почек. Снижение функции почек, особенно гломерулярной фильтрации, прогнозирует более высокую сердечную смертность, чем функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) [Libby P., 2012]. В 25-70% случаев ОДХСН развивается острое повреждение почек (ОПП). У пациентов с ОДХСН развитие ОПП ассоциируется с более продолжительной госпитализацией и большой частотой повторных госпитализаций по поводу СН, прогрессированием хронической болезни почек (ХБП), сердечно-сосудистой и общей смертности [Моисеев В.С., 2014]. Смертность больных с ОПП составляет 28,8% [Piccini P., 2011].

Ранняя диагностика ОПП затруднена в связи с тем, что до 50% функций почек может быть утрачено еще до повышения креатинина [Shyam R., 2017]. Своевременная диагностика и быстрая постановка диагноза имеют жизненно важное значение для стратификации риска больного и обеспечения соответствующего лечения [Терещенко С.Н., 2016]. В настоящее время широко обсуждается область применения биомаркеров в медицине 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). Применение биомаркеров ОПП в сочетании с визуализирующим методом исследования почек (дуплексным сканированием почечных артерий) могут позволить с высокой точностью диагностировать ОПП на ранней стадии его развития.

В настоящее время лечение ОДХСН в сочетании с ОПП остается важной, но пока нерешенной проблемой, в связи с этим продолжается активное исследование препаратов для лечения ОДХСН при одновременном улучшении функции почек, применение которых

позволило бы повысить качество жизни и снизить смертность. Большой интерес вызывает органопротективный эффект у серелаксина и левосимендана [Metra M., 2013; Fedele F. 2014]. Применение данных препаратов у пациентов с ОДХСН возможно улучшит результаты лечения и будет способствовать частичному или полному восстановлению почечной функции. В этой связи представляется важным изучение функционального состояния почек у пациентов с ОДХСН и возможности медикаментозной коррекции почечной дисфункции.

**Цель настоящего исследования.** Изучить распространенность острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией левого желудочка и влияние на функциональное состояние почек препаратов: серелаксина, изосорбида динитрата, левосимендана по сравнению со стандартной терапией у данной категории больных.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту выявления острого повреждения почек по критериям KDIGO у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка.
2. Определить значение биомаркеров (липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов и цистатина С в сыворотке крови, молекулы повреждения почек-1 и ангиотензиногена в моче) для ранней диагностики острого повреждения почек у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка.
3. Изучить изменения почечной гемодинамики (пиковой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока, индекса резистентности) при проведении дуплексного сканирования почечных артерий у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка.
4. Оценить влияние на функциональное состояние почек препаратов: серелаксина, изосорбида динитрата, левосимендана по сравнению со стандартной терапией у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка.

**Научная новизна.** Установлено, что частота выявления ОПП составила 48,3% у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ).

С помощью комплексного исследования функционального состояния почек с использованием биомаркеров (концентраций NGAL (sNGAL) и CysC (sCysC) в сыворотке крови, KIM-1 (uKIM-1) и AGT (uAGT) в моче) в сочетании с визуализирующим методом исследования почек (дуплексным сканированием почечных артерий) получены данные, которые позволяют повысить точность диагностики ОПП на ранней стадии его развития у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.

Впервые применена многофакторная регрессионная модель, включающая маркеры: sNGAL, uKIM-1, uAGT, концентрацию N-терминального фрагмента прогормона мозгового

натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови и индекса резистентности (RI), в прогнозировании ОПП. С помощью многофакторной логистической регрессии установлено, что наиболее значимыми предикторами ОПП являются биомаркеры (sNGAL, uKIM-1, uAGT) у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.

Впервые показано, что применение левосимендана, серелаксина приводит к статистически значимому снижению исходно повышенных концентраций биомаркеров ОПП (sNGAL, uKIM-1, uAGT) и RI, а также статистически значимому повышению конечной диастолической скорости кровотока (Ved) по сравнению со стандартной терапией в течение госпитализации у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Показана возможность использования повышенных концентраций биомаркеров ОПП (sNGAL, sCysC, uKIM-1, uAGT) в клинической практике не только как маркеров, но и в качестве предикторов ОПП при госпитализации у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.

На основе полученных данных показано, что определение маркеров: sNGAL, sCysC, uKIM-1, uAGT и RI позволяет в клинической практике усовершенствовать диагностику ОПП на ранней стадии его развития, оптимизировать и максимально персонализировать лечение у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ и дисфункцией почек.

Обоснована эффективность применения левосимендана, серелаксина для оптимизации лечения и улучшения функции почек у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ и дисфункцией почек по сравнению со стандартной терапией в течение госпитализации.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Установлено, что ОПП широко распространено у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ. Выявлено, что высокий риск развития внутрибольничного ОПП имели пациенты с наличием ХБП в анамнезе.
2. Определено, что повышенные концентрации биомаркеров ОПП: sNGAL, sCysC, uKIM-1, uAGT могут использоваться в ранней диагностике ОПП у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.
3. Выявлено, что значительное снижение Ved и значимое повышение RI являются диагностическими маркерами ОПП при проведении дуплексного сканирования почечных артерий у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.
4. Показано, что применение левосимендана, серелаксина позволяет оптимизировать лечение и улучшить функцию почек по сравнению со стандартной терапией в течение госпитализации у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Результаты получены

на современном оборудовании. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным количеством исследуемого материала, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов. Диссертационная работа является фрагментом темы НИР НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России № 75 и имеет № Государственной регистрации АААА-А16-116101950004-8.

Апробация диссертации состоялась 18 июня 2018 г. на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Диссертация рекомендована к защите.

Основные положения диссертации доложены на Российских национальных конгрессах кардиологов (Санкт-Петербург, 2017 г.; Москва, 2018 г.), V и VI Евразийских конгрессах кардиологов (Бишкек, 2017 г.; Москва, 2018 г.), Конгрессе «Сердечная недостаточность' 2017» (Москва, 2017 г.), X Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии 2017» (Москва, 2017 г.), Конгрессе «Acute Cardiovascular Care 2018» (Милан, 2018 г.), Конгрессе «Heart Failure 2018 & World Congress on Acute Heart Failure» (Вена, 2018 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 23 печатных работ, 7 из них – в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

**Личный вклад автора.** Автор активно участвовал в выполнении всех этапов научного исследования, сформулировал цель и задачи, лично проводил клинический осмотр, отбор больных для исследования, активно участвовал в их комплексном лабораторно-инструментальном обследовании. Автором самостоятельно создана компьютерная база данных и проведена её статистическая обработка. Самостоятельно выполнены анализ и интерпретация полученных данных, проанализированы используемые в работе отечественные и зарубежные литературные источники, проиллюстрирована диссертационная работа. Автором самостоятельно написана диссертация и автореферат, подготовлены публикации по выполненной работе, доложены результаты исследования на российских и международных конгрессах.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов

исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация содержит 27 таблиц и 31 рисунок. Список литературы включает 189 отечественных и иностранных источников.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 60 мужчин старше 18 лет, госпитализированных с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ (фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) < 40%), повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) > 500 пг/мл, уровнем систолического АД (САД) > 125 мм рт. ст., подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: острый коронарный синдром, инсульт в последние 6 месяцев; обструкция выносящего тракта ЛЖ (в том числе аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия); острые воспалительные заболевания сердца, требующие назначения противовирусной терапии, иммуномодуляторов, глюкокортикостероидов (миокардит, перикардит); констриктивный перикардит, рестриктивная кардиомиопатия; выраженная тахикардия (ЧСС > 120 уд/мин); желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе; шок различной этиологии; резко сниженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ): СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ; концентрация креатинина в сыворотке крови (SCr) ≥ 220 мкмоль/л.; тяжелые нарушения функции печени; острый гломерулонефрит, острый пиелонефрит; нескорректированная гипокалиемия (уровень калия в крови < 3,5 ммоль/л); инсулинозависимый сахарный диабет (СД); злокачественные новообразования.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России № 211 от 30.11.2015 г. (с 12.07.2017 г. ФГБУ «РКНПК» Минздрава России переименовано в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России). Набор пациентов в диссертационное исследование был завершен в ноябре 2016 г.

Средний возраст пациентов с ОДХСН составил 62,0 ± 11,1 лет. Медиана ФВ ЛЖ составила 27,05 [23,25; 32,75] %. Развитие ХСН было обусловлено ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертонией (АГ) и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (65% / 25% / 10% соответственно). Медиана САД составила 130,0 [125,3; 138,0] мм рт. ст.

**Дизайн исследования.** Включенные в исследование пациенты (n=60) были рандомизированы методом «конвертов» на 4 группы по 15 человек в каждой. В дополнение к стандартной терапии СН: в первой группе пациентов проводилась 48-часовая внутривенная

(в/в) инфузия серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут со скоростью 10 мл/ч; во второй группе пациентов – 12-часовая в/в инфузия изосорбида динитрата с начальной скоростью 1 мг/ч, при необходимости постепенное увеличение дозы до 10 мг/ч; в третьей группе пациентов – 24-часовая в/в инфузия левосимендана в дозе 0,1 мкг/кг/мин. Четвертая группа – группа сравнения на стандартной терапии СН. В/в инфузии исследуемых препаратов проводились в рекомендованных дозах согласно современным клиническим рекомендациям.

Стандартная терапия СН включала в себя петлевые диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (при непереносимости иАПФ), бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, антикоагулянтную терапию, при наличии показаний – ивабрадин, сердечные гликозиды.

С марта 2017 г. компанией Novartis на глобальном уровне было принято решение приостановить регистрационные активности по препарату серелаксин в области ОСН на основании результатов исследования III фазы RELAX-AHF-2 [Teerlink, J.R., 2017], в котором не было достигнуто статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности в течение 180 дней и снижение ухудшения течения СН к 5 дню при добавлении серелаксина к стандартной терапии у пациентов с ОСН.

Пациентам, включённым в исследование, было проведено комплексное обследование: исходно, по окончании инфузии исследуемого препарата (в группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления), на момент выписки и через 6 месяцев после выписки. Период наблюдения составил 6 месяцев после выписки. Пациенты в группах серелаксина, изосорбида динитрата, левосимендана были сопоставимы с пациентами в группе стандартной терапии по основным демографическим, клинико-функциональным характеристикам, по лабораторным показателям и параметрам почечной гемодинамики (Таблица 1).

Во всех группах у пациентов наиболее распространен был гемодинамический профиль – «теплый и влажный» (в группах серелаксина и изосорбида динитрата по 80%, в группах левосимендана и стандартной терапии по 73,3%). Остальные пациенты были с гемодинамическим профилем «холодный и влажный» (в группах серелаксина и изосорбида динитрата по 20%, в группах левосимендана и стандартной терапии по 26,7%). Медиана частоты госпитализаций за предшествующий 1 год по причине ОДХСН составила 1 госпитализацию во всех группах. А период госпитализации пациентов с ОДХСН составил в группе серелаксина 12 [10; 14] дней, в группе левосимендана 12 [10; 15] дней, в группе изосорбида динитрата 14 [11; 15] дней и в группе стандартной терапии 14 [12; 16] дней. При сравнении группы стандартной терапии как с группой серелаксина ( $p = 0,013$ ), так и



с группой левосимендана ( $p = 0,039$ ) отмечены значимые различия, а при сравнении с группой изосорбида динитрата ( $p = 0,119$ ) значимых различий выявлено не было. За период наблюдения в течение 6 месяцев после выписки из стационара умерли 2 пациента (1 пациент в группе изосорбида динитрата и 1 пациент в группе стандартной терапии).

Таблица 1 – Исходная характеристика пациентов

Параметр	Группа серелаксина (n=15)	Группа изосорбида динитрата (n=15)	Группа левосимендана (n=15)	Группа стандартной терапии (n=15)	p, 1-4	p, 2-4	p, 3-4
Возраст, лет	63,0 [55,0; 77,0]	60,0 [51,0; 73,0]	59,0 [55,0; 69,0]	65,0 [56,0; 71,0]	0,819	0,229	0,290
Тяжесть ХСН:							
III ФК ХСН, n (%)	7 (46,67%)	7 (46,67%)	6 (40%)	6 (40%)	0,713	0,713	1,00
IV ФК ХСН, n (%)	8 (53,33%)	8 (53,33%)	9 (60%)	9 (60%)			
Длительность ХСН, лет	3,5 [0,75; 7,0]	3,0 [0,5; 4,83]	3,0 [2,0; 6,0]	3,3 [0,5; 6,0]	0,467	0,453	0,648
САД, мм рт. ст.	136,0 [130,0; 144,0]	130,0 [126,0; 140,0]	126,0 [125,0; 134,0]	130,0 [125,0; 135,0]	0,058	0,146	0,561
ЧСС, уд/мин	81,0 [68,0; 93,0]	76,0 [66,0; 90,0]	78,0 [66,0; 90,0]	84,0 [72,0; 90,0]	0,771	0,134	0,361
ФВ ЛЖ (%)	30,0 [23,0; 36,0]	30,0 [25,0; 33,0]	25,0 [23,0; 26,0]	26,0 [20,0 38,0]	0,588	0,723	0,234
ИМ в анамнезе, n (%)	7 (46,67%)	10 (66,67%)	10 (66,67%)	12 (80%)	0,058	0,409	0,409
ГБ, n (%)	14 (93,33%)	14 (93,33%)	7 (46,67%)	10 (66,67%)	0,068	0,068	0,269
ФП, n (%)	8 (53,33%)	7 (46,67%)	9 (60%)	8 (53,33%)	1,00	0,715	0,713
СД 2-го типа, n (%)	7 (46,67%)	9 (60%)	4 (26,67%)	4 (26,67%)	0,256	0,065	1,00
ХБП, n (%)	1 (6,67%)	3 (20%)	3 (20%)	4 (26,67%)	0,142	0,667	0,667
Анемия, n (%)	7 (46,67%)	4 (26,67%)	7 (46,67%)	5 (33,33%)	0,456	0,690	0,456
SCr, мкмоль/л	103,0 [86,6; 145,7]	101,8 [75,5; 139,0]	103,4 [79,7; 137,3]	103,8 [85,2; 146,5]	0,575	0,395	0,481
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	65,9 [43,7; 80,6]	65,7 [49,8; 96,0]	65,4 [45,2; 99,2]	64,8 [39,8; 81,6]	0,590	0,310	0,373
NT-proBNP, пг/мл	4612,0 [2002,0; 10075,0]	4364,0 [2569,0; 12034,0]	4541,0 [3313,0; 7590,0]	4416,0 [2503,0; 9194,0]	0,852	0,820	0,983
RI	0,815 [0,79; 0,84]	0,80 [0,75; 0,85]	0,83 [0,78; 0,87]	0,80 [0,73; 0,85]	0,469	0,469	0,182

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха; p – значение приведено для критерия Манна-Уитни. p, 1-4 – значение при сравнении между группами серелаксина и стандартной терапии; p, 2-4 – значение при сравнении между группами изосорбида динитрата и стандартной терапии; p, 3-4 – значение при сравнении между группами левосимендана и стандартной терапии.

**Методы исследования.** Оценка клинического состояния пациентов проводилась с использованием общепринятых методик. Общеклиническое обследование заключалось в оценке общего состояния, наличия и выраженности одышки, симптомов застоя, симптомов/признаков периферической гипоперфузии, определения АД, ЧСС, диуреза, рентгенографии органов грудной клетки, регистрации ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях,

ЭхоКГ, проведении общего анализа крови и мочи, определение SCr (с вычислением СКФ по формуле СКD-EPI), уровней мочевины, калия, натрия, глюкозы, билирубина, АЛТ, АСТ.

У пациентов с ОДХСН для определения клинического гемодинамического профиля использовалась классификация «клинической тяжести».

Для скрининга определялась концентрация BNP в плазме крови, которая выполнялась хемилюминесцентным иммуноанализом на анализаторе ARCHИТЕКТ i1000sr Abbott (USA). Определение концентрации NT-proBNP и высокочувствительного тропонина Т (hs-TnT) в сыворотке крови выполнялось твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом (принцип «сэндвича») на анализаторе Cobas e 411 Roche HITACHI (Japan) с помощью наборов proBNP II и TroponinT hs (Cobas Roche Diagnostics, Germany) соответственно.

Для количественного определения sNGAL, sCysC, uAGT, uKIM-1 применялись тест системы Human Lipocalin-2/NGAL (RD systems, DLCN20, USA), Human Cystatin C ELISA (BioVendor, RD 191009100, Czech Republic), Human Total Angiotensinogen Assay Kit (IBL, JP27412, Japan) и Human Urinary TIM-1/KIM-1/HAVCР (RD systems, DKM100, USA) соответственно. Данные тесты основаны на методе количественного иммуноферментного анализа типа «сэндвич».

ОПП определялось в соответствии с Клиническими Практическими Рекомендациями KDIGO по Острому Почечному Повреждению (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury) 2012 г. ОПП было определено при повышении SCr на  $\geq 26,5$  мкмоль/л за 48 часов, или повышении SCr в  $\geq 1,5$  раза по сравнению с исходным уровнем (в течение предшествующих 7 суток), или объем мочи  $< 0,5$  мл/кг/час за 6 часов. Внебольничное (догоспитальное) ОПП считали при поступлении (повышенные SCr в  $\geq 1,5$  раза от исходного уровня). При отсутствии сведений об исходной величине SCr использовали «базальные» значения креатинина в крови, соответствующие величинам СКФ  $75$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>. ОПП, развившееся в стационаре, расценивали как внутрибольничное ОПП. Стадии ОПП определялись в соответствии с Рекомендациями KDIGO 2012 г.

ХБП определялось в соответствии с Рекомендациями KDIGO 2012 по Диагностике и Лечению Хронической Болезни Почек (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease). Критерием ХБП считали СКФ менее  $60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> продолжительностью 3 месяца и более с наличием повреждения почек или без признаков повреждения. СКФ рассчитывали по формуле СКD-EPI.

Дуплексное сканирование почечных артерий проводилось в области дистальных отделов основного ствола почечной артерии на ультразвуковом сканере Voluson E8 Expert (GE Healthcare Austria GmbH & Co OG, Austria) конвексным датчиком с частотой 2-5 мГц и

конвексным матричным датчиком с частотой 1-7 мГц в режимах цветового доплеровского картирования и импульсно-волновом. Для определения состояния почечной гемодинамики производилась оценка пиковой систолической ( $V_{ps}$ , см/с), конечной диастолической скоростей артериального кровотока. Индекс резистентности определялся по формуле:  $RI = (V_{ps} - V_{ed}) / V_{ps}$ . Дуплексное сканирование почечных артерий проводилось при поступлении, на момент выписки и через 6 месяцев после выписки.

**Статистическая обработка данных.** Статистический анализ данных проводили с использованием статистических программ STATISTICA 10,0 и SPSS v.17.0. Гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в зависимости от вида распределения в виде среднего арифметического значения ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ) либо в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха. Сравнение распределений количественных переменных между двумя группами проводили для зависимых выборок при помощи критерия Вилкоксона, для независимых выборок – критерия Манна-Уитни. Значимость различий в зависимой выборке оценивалась по сравнению с исходным значением в группах исследуемых препаратов после инфузии (в группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления), при выписке и через 6 месяцев после выписки. Для анализа таблиц сопряженности применялся критерий  $\chi^2$ -Пирсона либо точный двухсторонний критерий Фишера. Для выявления зависимостей между признаками применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При проведении ROC-анализа рассчитывали площадь под ROC-кривой ( $AUC$ ) с указанием 95% доверительного интервала ( $ДИ$ ). На основе модели бинарной логистической регрессии определяли 95%  $ДИ$  и отношение шансов ( $ОШ$ ). Значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Распространенность ОПП у пациентов с ОДХСН.** ОПП было выявлено в 48,33% случаев (Рисунок 1). Пациенты с ОДХСН и ОПП имели I стадию ОПП. Внебольничное ОПП регистрировалось чаще по сравнению с внутрибольничным ОПП (Рисунок 2).

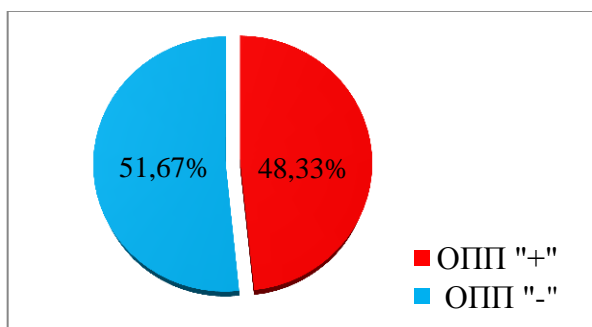


Рисунок 1 – Частота ОПП у пациентов с ОДХСН

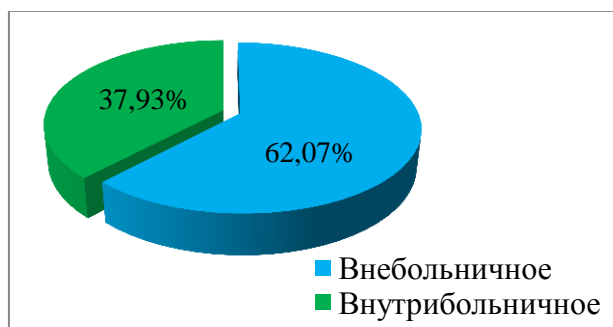


Рисунок 2 – Варианты ОПП у пациентов с ОДХСН

Высокий риск развития ОПП отмечен у пациентов с IV ФК (NYHA) ( $p = 0,001$ ) и гемодинамическим профилем: холодный и влажный ( $p < 0,001$ ). ОПП de novo встречалось чаще, чем ОПП на фоне ХБП (62,07% и 37,93% случаев соответственно). Высокий риск развития внутрибольничного ОПП имели пациенты с наличием ХБП в анамнезе (63,6% случаев,  $p < 0,001$ ).

Внебольничное ОПП выявлено у пациентов с ОДХСН (в группе сереласкина – 20,7%, в группе изосорбида динитрата – 3,5%, в группе левосимендана – 24,1% и в группе стандартной терапии – 13,8%). Внутрибольничное ОПП отмечено в группе изосорбида динитрата – 17,2% и в группе стандартной терапии – 20,7%, в группах сереласкина и левосимендана выявлено не было.

**Биомаркеры ОПП в ранней диагностике ОПП.** При поступлении у пациентов с ОДХСН и ОПП выявлены повышенные sNGAL, sCysC, uKIM-1, uAGT по сравнению с пациентами с ОДХСН без ОПП (все  $p < 0,001$ ) (Таблица 2).

Таблица 2 – Концентрации биомаркеров ОПП в зависимости от наличия ОПП

Биомаркеры	ОПП «+»	ОПП «-»	p
sNGAL, нг/мл	171,2 [159,0; 241,15]	136,8 [108,2; 163,0]	<0,001
sCysC, нг/мл	1635,0 [1384,0; 2009,5]	1232,0 [1031,0; 1372,0]	<0,001
uKIM-1, нг/мл	2,032 [1,802; 2,542]	1,375 [0,725; 2,06]	<0,001
uAGT, нг/мл	16,51 [15,16; 35,45]	5,26 [2,06; 14,3]	<0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха; p – значение приведено для критерия Манна-Уитни.

Для оценки диагностической ценности определения данных биомаркеров в диагностике ОПП был проведен ROC-анализ (Рисунок 3) (Таблица 3).

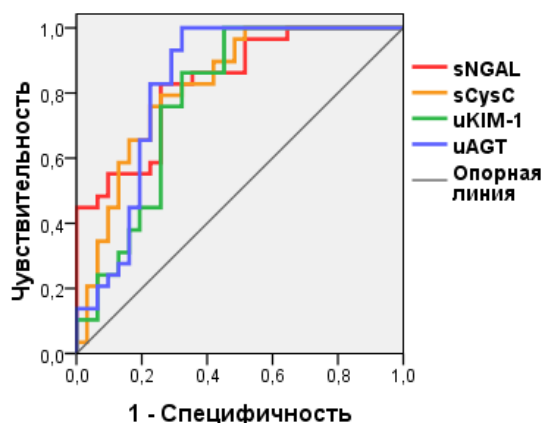


Рисунок 3 – Применение ROC-анализа для биомаркеров в диагностике ОПП

Таблица 3 – Статистические показатели роли биомаркеров в диагностике ОПП

Биомаркеры	AUC	p	ДИ	Cut-off	Se, %	Sp, %
sNGAL	0,833	<0,001	[0,734; 0,933]	157,35	82,8%	74,2%
sCysC	0,823	<0,001	[0,717; 0,929]	1364,0	79,3%	74,2%
uKIM-1	0,782	<0,001	[0,662; 0,902]	1,81	75,9%	74,2%
uAGT	0,829	<0,001	[0,717; 0,941]	14,31	82,8%	77,4%

Примечание: AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; Cut-off – отрезное значение; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

Таким образом, при поступлении у пациентов с ОДХСН и ОПП выявлены повышенные sNGAL, sCysC, uKIM-1 и uAGT. По данным ROC-анализа площадь под кривой

sNGAL=0,833, sCysC=0,823, uAGT=0,829, uKIM-1=0,782. Полученные отрезные значения данных биомаркеров обладали хорошей чувствительностью и специфичностью. Данные биомаркеры могут использоваться в ранней диагностике ОПП у пациентов с ОДХСН.

**Диагностика ОПП при проведении дуплексного сканирования почечных артерий.** При поступлении у пациентов с ОДХСН и ОПП выявлено более значимое изменение почечной гемодинамики (снижение Ved ( $p = 0,005$ ) и повышение RI ( $p = 0,001$ )) по сравнению с пациентами с ОДХСН без ОПП (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели почечной гемодинамики в зависимости от наличия ОПП

Параметры	ОПП «+»	ОПП «-»	p
Vps, см/с	48,00 [39,15; 59,47]	52,06 [39,52; 63,54]	0,684
Ved, см/с	7,51 [5,95; 9,19]	11,08 [8,23; 13,56]	0,005
RI	0,85 [0,80; 0,86]	0,78 [0,74; 0,81]	0,001

Примечание: Vps – пиковая систолическая скорость артериального кровотока, Ved – конечная диастолическая скорость артериального кровотока, RI – индекс резистентности; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха; p – значение приведено для критерия Манна-Уитни.

Таким образом, при поступлении у пациентов с ОДХСН снижение Ved ( $p = 0,005$ ) и повышение RI ( $p = 0,001$ ) могут служить маркерами в диагностике ОПП.

В диагностике ОПП большое значение имеет определение RI. Для оценки диагностической ценности определения RI в диагностике ОПП был проведен ROC-анализ (Рисунок 4) (Таблица 5).

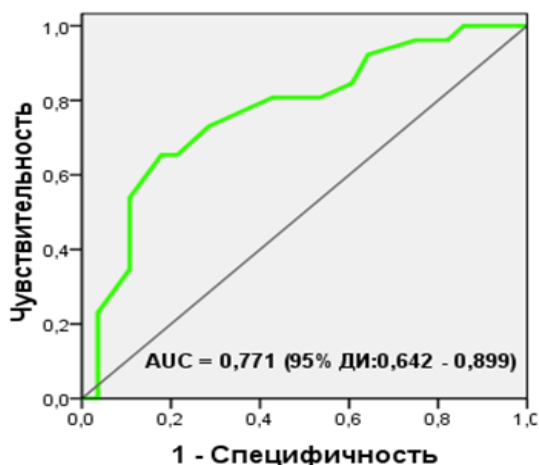


Таблица 5 – Статистические показатели роли индекса резистентности в диагностике ОПП

Параметр	AUC	p	Cut-off	Se	Sp
RI	0,771	0,001	0,805	73,1%	71,4%

Примечание:

AUC – площадь под кривой;

Cut-off – отрезное значение;

Se – чувствительность;

Sp – специфичность.

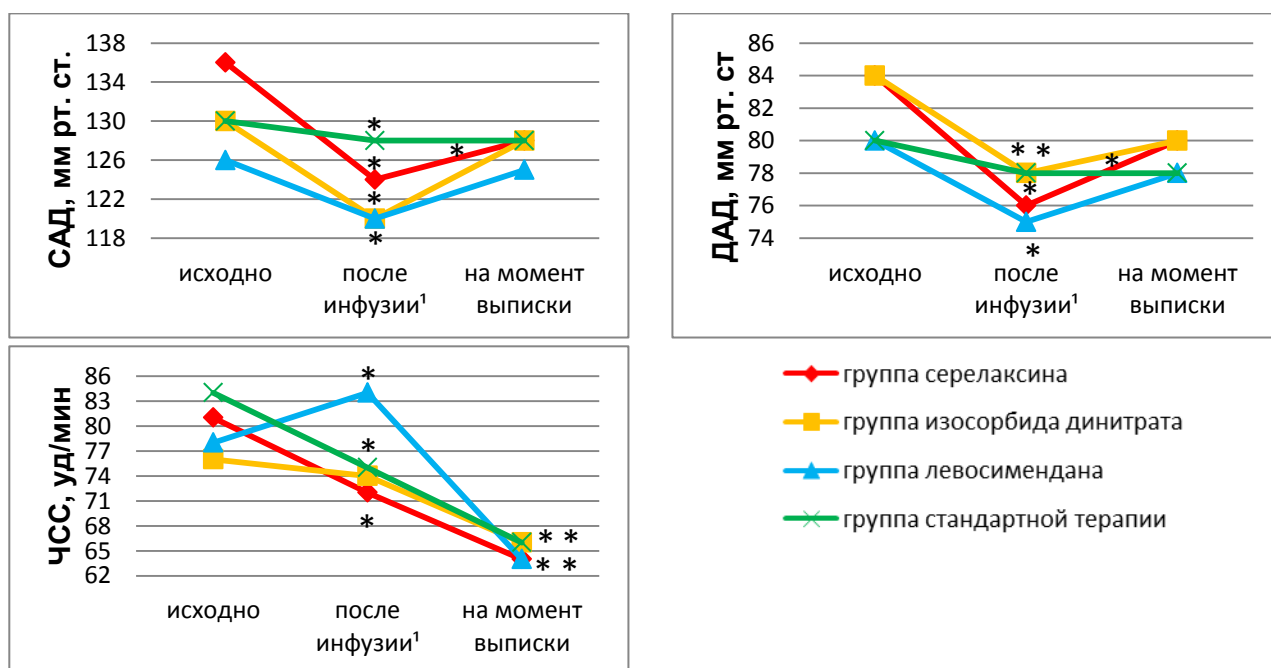
Рисунок 4 – Диагностическая ценность определения RI при выявлении ОПП

**Влияние серелаксина, изосорбида динитрата, левосимендана и стандартной терапии на клиничко-гемодинамические показатели за время госпитализации.** Во всех группах отмечалось значимое снижение уровней САД и ДАД (Рисунок 5), но более значимое снижение наблюдалось в группах серелаксина, изосорбида динитрата, левосимендана после

инфузии (все  $p < 0,05$ ). Однако лишь в одном случае при проведении в/в инфузии серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут со скоростью введения 10 мл/ч отмечалось снижение уровня САД более чем на 40 мм рт. ст. относительно исходного значения, но при этом уровень САД остался выше 100 мм рт. ст., в связи с чем была уменьшена скорость в/в инфузии серелаксина с 10 мл/ч до 5 мл/ч до окончания 48-часовой инфузии, согласно инструкции к препарату. Остальным пациентам при проведении инфузии серелаксина, изосорбида динитрата, левосимендана коррекция скорости в/в введения препарата не требовалась. На момент выписки в группе серелаксина наблюдалось значимое снижение уровней САД и ДАД (все  $p < 0,05$ ), а в группах изосорбида динитрата, левосимендана и стандартной терапии значимых изменений уровней САД и ДАД выявлено не было (все  $p > 0,05$ ).

Вместе с тем в группах серелаксина после инфузии и стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления наблюдалось значимое снижение ЧСС (Рисунок 5) (все  $p < 0,05$ ). В группе изосорбида динитрата после инфузии наблюдалась тенденция к снижению ЧСС ( $p = 0,243$ ). В то время как в группе левосимендана после инфузии отмечалось значительное увеличение ЧСС ( $p = 0,018$ ). На момент выписки во всех группах наблюдалось значимое снижение ЧСС (все  $p < 0,05$ ).

Различий влияния терапии исследуемых препаратов на гемодинамические показатели выявлено не было. Инфузии исследуемых препаратов хорошо переносились пациентами, не вызывая гипотонии.



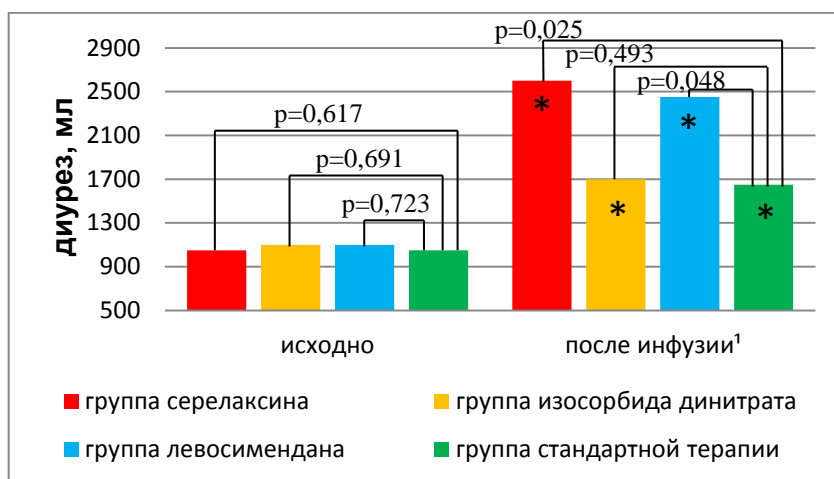
Примечание: данные представлены в виде медианы.

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями внутри группы (критерий Вилкоксона).

<sup>1</sup> – после инфузии в группах исследуемых препаратов; в течение 48 часов с момента поступления в группе стандартной терапии.

Рисунок 5 – Динамика гемодинамических показателей

Во всех группах отмечалось увеличение диуреза, однако более значимое увеличение диуреза наблюдалось в группах серелаксина и левосимендана после инфузии (Рисунок 6), что значимо отличало данные группы от группы стандартной терапии (все  $p < 0,05$ ). При сравнении групп изосорбида динитрата и стандартной терапии статистически значимых различий диуреза отмечено не было ( $p = 0,493$ ). На момент выписки во всех группах наблюдалось значительное увеличение диуреза (все  $p < 0,05$ ). Одновременно во всех группах отмечалось снижение веса во время госпитализации (все  $p < 0,05$ ).



Примечание: данные представлены в виде медианы. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями внутри группы (критерий Вилкоксона);  $p$  – значение при сравнении группы исследуемого препарата и группы стандартной терапии (критерий Манна-Уитни).  
¹ – после инфузии в группах исследуемых препаратов; в течение 48 часов с момента поступления в группе стандартной терапии.

Рисунок 6 – Динамика диуреза

**Влияние серелаксина, изосорбида динитрата, левосимендана и стандартной терапии на динамику биомаркера NT-proBNP.** В группах серелаксина, изосорбида динитрата и левосимендана после инфузии отмечалось значительное снижение концентрации NT-proBNP (все  $p < 0,05$ ). В группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления отмечалась тенденция к снижению концентрации NT-proBNP ( $p = 0,191$ ). При сравнении группы стандартной терапии как с группой серелаксина ( $p = 0,031$ ), так и с группой левосимендана ( $p = 0,040$ ) отмечены значимые различия концентраций NT-proBNP, а при сравнении с группой изосорбида динитрата ( $p = 0,419$ ) значимых различий концентраций NT-proBNP выявлено не было.

Инфузии серелаксина и левосимендана приводят к более эффективной компенсации СН. На момент выписки и через 6 месяцев во всех группах отмечалось значимое снижение концентрации NT-proBNP (все  $p < 0,05$ ).

**Влияние серелаксина, изосорбида динитрата, левосимендана и стандартной терапии на динамику биомаркеров ОПП.** В группах серелаксина и левосимендана после инфузии и на момент выписки отмечалось значимое снижение sNGAL (все  $p < 0,05$ ), что значимо отличало данные группы от группы стандартной терапии (все  $p < 0,05$ ). В группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления, так и в группе изосорбида

динитрата после инфузии наблюдалось значительное увеличение sNGAL (все  $p < 0,05$ ), при сравнении данных групп статистически значимых различий sNGAL отмечено не было ( $p = 0,340$ ). На момент выписки в группе стандартной терапии ( $p = 0,826$ ) и в группе изосорбида динитрата ( $p = 0,820$ ), так и при сравнении двух групп ( $p = 0,254$ ) значимых изменений sNGAL выявлено не было.

Также в группах серелаксина и левосимендана после инфузии и на момент выписки наблюдалось значимое снижение uKIM-1 (все  $p < 0,05$ ), что значимо отличало данные группы от группы стандартной терапии (все  $p < 0,05$ ). В группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления, так и в группе изосорбида динитрата после инфузии наблюдались тенденции к повышению uKIM-1 (все  $p > 0,05$ ). На момент выписки в группе стандартной терапии, так и в группе изосорбида динитрата отмечались лишь тенденции к снижению uKIM-1 (все  $p > 0,05$ ). При сравнении двух групп статистически значимых различий uKIM-1 отмечено не было (все  $p > 0,05$ ).

Вместе с тем в группах серелаксина и левосимендана после инфузии и на момент выписки наблюдалось значимое снижение uAGT (все  $p < 0,05$ ), что значимо отличало данные группы от группы стандартной терапии (все  $p < 0,05$ ). В группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления и на момент выписки, так и в группе изосорбида динитрата после инфузии и на момент выписки отмечались лишь тенденции к снижению uAGT (все  $p > 0,05$ ). При сравнении групп изосорбида динитрата и стандартной терапии статистически значимых различий uAGT выявлено не было (все  $p > 0,05$ ).

Кроме того, в группах серелаксина и левосимендана после инфузии и на момент выписки наблюдалось значимое снижение sCysC (все  $p < 0,05$ ), что значимо отличало данные группы от группы стандартной терапии (все  $p < 0,05$ ). В группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления и на момент выписки, так и в группе изосорбида динитрата после инфузии наблюдались тенденции к повышению sCysC (все  $p > 0,05$ ). В группе изосорбида динитрата на момент выписки значимых изменений sCysC выявлено не было ( $p = 0,865$ ). При сравнении групп изосорбида динитрата и стандартной терапии статистически значимых различий sCysC отмечено не было (все  $p > 0,05$ ).

Через 6 месяцев во всех группах значимых изменений sNGAL, uKIM-1, uAGT, sCysC отмечено не было (все  $p > 0,05$ ) (Таблица 6). При сравнении группы исследуемого препарата и группы стандартной терапии значимых различий sNGAL, uKIM-1, uAGT, sCysC выявлено не было (все  $p > 0,05$ ).



Таблица 6 – Динамика биомаркеров ОПП

<b>Группа серелаксина</b>							
Показатели	Исходно	После инфузии	P <sup>1</sup>	На момент выписки	P <sup>2</sup>	Через 6 месяцев	P <sup>3</sup>
sNGAL, нг/мл	157,6 [128,1; 176,3]	135,3 [120,0; 153,1]	0,036	140,7 [117,1; 157,5]	0,047	147,1 [109,4; 174,7]	0,191
uKIM-1, нг/мл	1,989 [0,990; 3,179]	1,318 [0,724; 1,889]	0,047	0,924 [0,568; 1,620]	0,001	1,217 [0,789; 1,792]	0,061
uAGT, нг/мл	14,21 [7,82; 38,02]	6,72 [3,10; 12,21]	0,001	2,27 [1,78; 4,82]	0,012	7,12 [2,35; 14,70]	0,156
sCysC, нг/мл	1399,0 [1088,0; 1692,0]	1357,0 [1160,0; 1561,0]	0,041	1286,0 [1157,0; 1600,0]	0,033	1577,0 [1259,0; 1998,0]	0,293
<b>Группа изосорбида динитрата</b>							
Показатели	Исходно	После инфузии	P <sup>1</sup>	На момент выписки	P <sup>2</sup>	Через 6 месяцев	P <sup>3</sup>
sNGAL, нг/мл	157,1 [108,2; 215,8]	173,2 [116,7; 238,0]	0,041	156,5 [116,5; 230,3]	0,820	153,3 [118,6; 174,9]	0,397
uKIM-1, нг/мл	1,785 [0,767; 2,060]	1,874 [1,176; 2,192]	0,394	1,541 [0,963; 2,110]	0,691	1,503 [1,114; 1,912]	0,730
uAGT, нг/мл	15,52 [1,83; 22,03]	12,48 [2,47; 20,54]	0,650	6,38 [2,17; 18,51]	0,069	7,87 [2,62; 21,92]	0,177
sCysC, нг/мл	1349,0 [1113,0; 2225,0]	1494,0 [1172,0; 1726,0]	0,256	1352,0 [1179,0; 1858,0]	0,865	1608,0 [1208,0; 2116,0]	0,551
<b>Группа левосимендана</b>							
Показатели	Исходно	После инфузии	P <sup>1</sup>	На момент выписки	P <sup>2</sup>	Через 6 месяцев	P <sup>3</sup>
sNGAL, нг/мл	156,2 [126,4; 171,2]	115,5 [88,9; 141,5]	0,001	128,6 [116,4; 157,3]	0,041	141,9 [107,0; 177,1]	0,778
uKIM-1, нг/мл	1,818 [1,252; 2,037]	1,429 [0,804; 1,783]	0,023	1,512 [0,732; 1,659]	0,005	1,562 [1,165; 1,811]	0,778
uAGT, нг/мл	14,28 [3,62; 23,08]	7,29 [2,05; 14,01]	0,027	3,51 [1,97; 5,45]	0,001	6,28 [2,45; 13,63]	0,056
sCysC, нг/мл	1415,0 [1302,0; 1778,0]	1373,0 [994,0; 1519,0]	0,036	1294,0 [1060,0; 1535,0]	0,015	1565,0 [1437,0; 2033,0]	0,272
<b>Группа стандартной терапии</b>							
Показатели	Исходно	В течение 48 часов	P <sup>1</sup>	На момент выписки	P <sup>2</sup>	Через 6 месяцев	P <sup>3</sup>
sNGAL, нг/мл	164,4 [136,7; 247,6]	185,9 [167,0; 316,4]	0,047	169,8 [143,4; 228,1]	0,826	170,5 [131,9; 236,3]	0,875
uKIM-1, нг/мл	1,996 [1,713; 2,524]	2,119 [1,448; 2,230]	0,460	1,692 [1,246; 2,289]	0,156	1,670 [1,129; 2,374]	0,221
uAGT, нг/мл	16,47 [5,26; 17,43]	14,02 [3,23; 18,80]	0,281	7,67 [2,21; 16,07]	0,078	8,03 [2,81; 19,38]	0,074
sCysC, нг/мл	1359,0 [1232,0; 1730,0]	1613,0 [1328,0; 1850,0]	0,125	1446,0 [1213,0; 1861,0]	0,427	1616,0 [1262,0; 2180,0]	0,084

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. p<sup>1</sup>, p<sup>2</sup>, p<sup>3</sup> – p-значения приведены для критерия Вилкоксона при сравнении с исходными значениями внутри группы: p<sup>1</sup> – значение между исходными значениями и значениями после инфузии в группах исследуемых препаратов (в течение 48 часов с момента поступления в группе стандартной терапии); p<sup>2</sup> – значение между исходными значениями и значениями на момент выписки; p<sup>3</sup> – значение между исходными значениями и значениями через 6 месяцев.

**Влияние серелаксина, изосорбида динитрата, левосимендана и стандартной терапии на показатели функции почек.** В группах серелаксина и левосимендана после

инфузии и на момент выписки наблюдалось значимое снижение SCr (все  $p < 0,05$ ), что значимо отличало данные группы от группы стандартной терапии (все  $p < 0,05$ ). В группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления наблюдалась тенденция к повышению SCr ( $p = 0,650$ ). В группе изосорбида динитрата после инфузии отмечалась тенденция к снижению SCr ( $p = 0,532$ ). Между тем, при сравнении групп изосорбида динитрата и стандартной терапии статистически значимых различий SCr выявлено не было ( $p = 0,141$ ). На момент выписки в группе стандартной терапии ( $p = 0,865$ ) и в группе изосорбида динитрата ( $p = 0,820$ ), так и при сравнении двух групп ( $p = 0,395$ ) значимых изменений SCr выявлено не было.

Одновременно в группах серелаксина и левосимендана после инфузии и на момент выписки отмечалось значимое увеличение СКФ (Рисунок 7) (все  $p < 0,05$ ), что значимо отличало данные группы от группы стандартной терапии (все  $p < 0,05$ ). В группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления и на момент выписки наблюдалась тенденция к снижению СКФ (все  $p > 0,05$ ). В группе изосорбида динитрата после инфузии и на момент выписки отмечалась тенденция к увеличению СКФ (все  $p > 0,05$ ). Тем не менее, при сравнении групп изосорбида динитрата и стандартной терапии статистически значимых различий СКФ выявлено не было (все  $p > 0,05$ ).

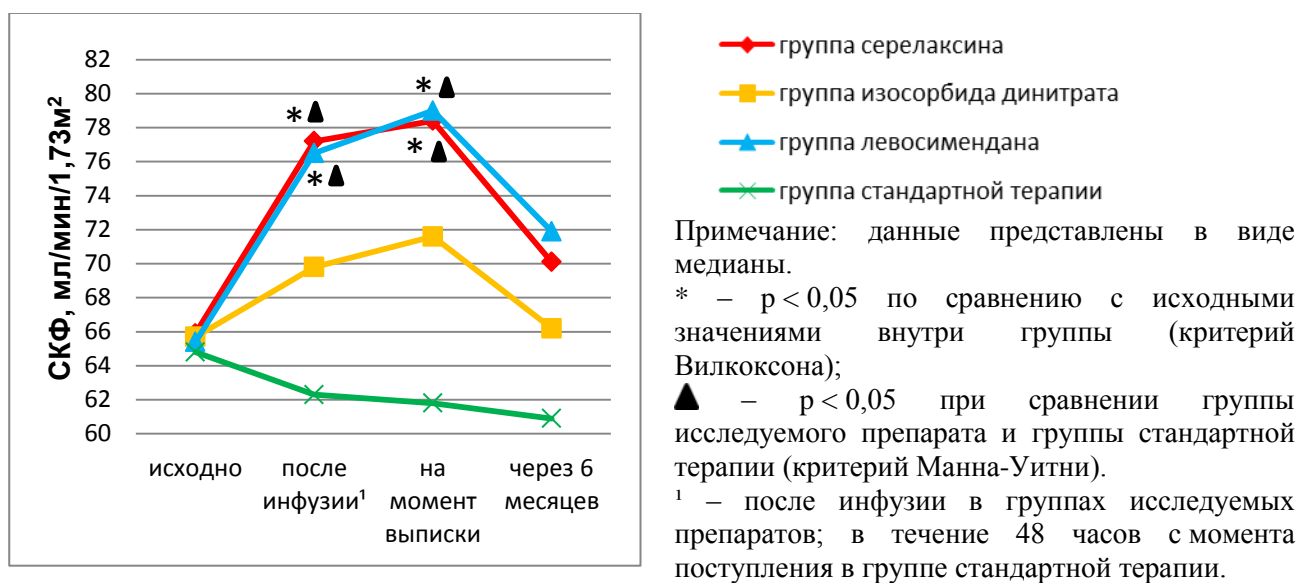


Рисунок 7 – Динамика СКФ

Через 6 месяцев во всех группах значимых изменений SCr и СКФ выявлено не было (все  $p > 0,05$ ). При сравнении группы исследуемого препарата и группы стандартной терапии значимых различий SCr и СКФ выявлено не было (все  $p > 0,05$ ).

**Влияние серелаксина, изосорбида динитрата, левосимендана и стандартной терапии на параметры почечной гемодинамики при проведении дуплексного сканирования почечных артерий.** В группах серелаксина и левосимендана на момент

выписки наблюдалось значимое увеличение Ved (Рисунок 8) (все  $p < 0,05$ ), что значимо отличало данные группы от группы стандартной терапии (все  $p < 0,05$ ). В группе стандартной терапии, так и в группе изосорбида динитрата на момент выписки отмечались лишь тенденции к увеличению Ved (все  $p > 0,05$ ). При сравнении двух групп статистически значимых различий Ved получено не было ( $p = 0,319$ ). Через 6 месяцев во всех группах наблюдалось значимое увеличение Ved (все  $p < 0,05$ ).

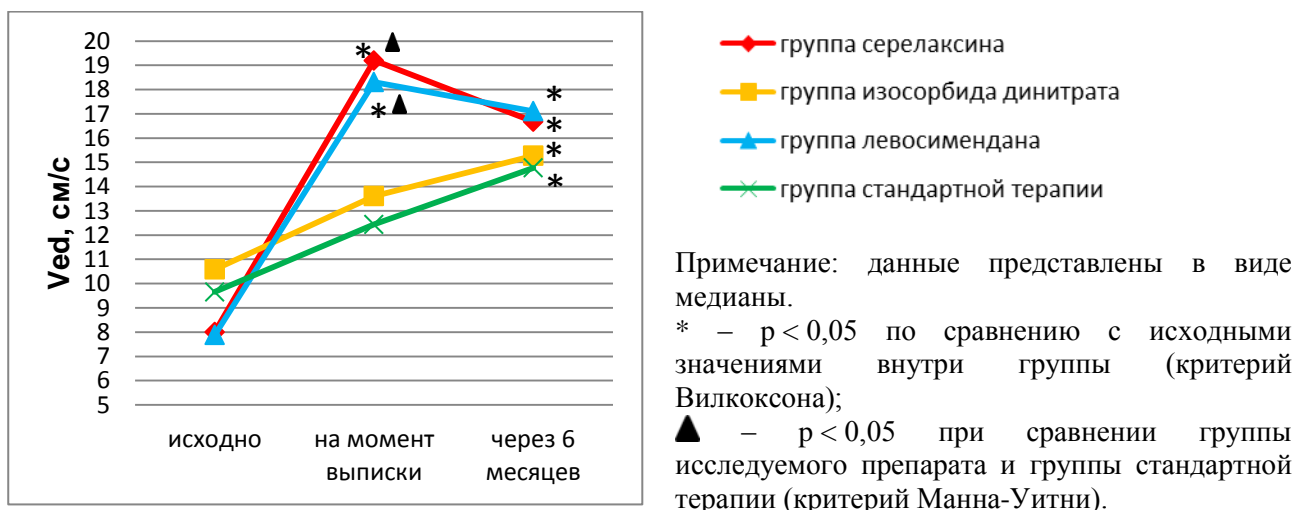


Рисунок 8 – Динамика конечной диастолической скорости кровотока

Вместе с тем во всех группах на момент выписки наблюдалось значимое увеличение Vps (все  $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев во всех группах наблюдались тенденции к увеличению Vps (все  $p > 0,05$ ).

Кроме того, в группах серелаксина и левосимендана на момент выписки отмечалось значительное снижение RI (все  $p < 0,05$ ), что значимо отличало данные группы от группы стандартной терапии (все  $p < 0,05$ ). В группе стандартной терапии, так и в группе изосорбида динитрата на момент выписки отмечались лишь тенденции к снижению RI (все  $p > 0,05$ ). При сравнении двух групп статистически значимых различий RI получено не было ( $p = 0,646$ ). Через 6 месяцев во всех группах наблюдалось значимое снижение RI (все  $p < 0,05$ ). При сравнении группы исследуемого препарата и группы стандартной терапии через 6 месяцев значимых различий параметров почечной гемодинамики выявлено не было (все  $p > 0,05$ ).

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что применение серелаксина, левосимендана при добавлении к стандартной терапии у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ в течение госпитализации приводит к улучшению функции почек (снижение SCr и увеличение СКФ), снижению частоты ОПП, sNGAL, sCysC, uAGT, uKIM-1, концентрации NT-proBNP и улучшению почечного кровотока, а также снижению срока госпитализации по сравнению со стандартной терапией.

Применение изосорбида динитрата при добавлении к стандартной терапии у данной категории пациентов не показало статистически значимого улучшения функции почек по сравнению со стандартной терапией.

**Корреляционный анализ.** При проведении корреляционного анализа у пациентов с ОДХСН при поступлении установлены статистически значимые положительные корреляции биомаркеров ОПП (sNGAL, sCysC, uKIM-1, uAGT) как между собой, так и с SCr (например, sNGAL и SCr (Рисунок 9)), концентрациями мочевины, NT-proBNP. Кроме того, отмечены статистически значимые отрицательные корреляции между СКФ и биомаркерами ОПП (sNGAL, sCysC, uKIM-1, uAGT), например (СКФ и sCysC (Рисунок 10)).

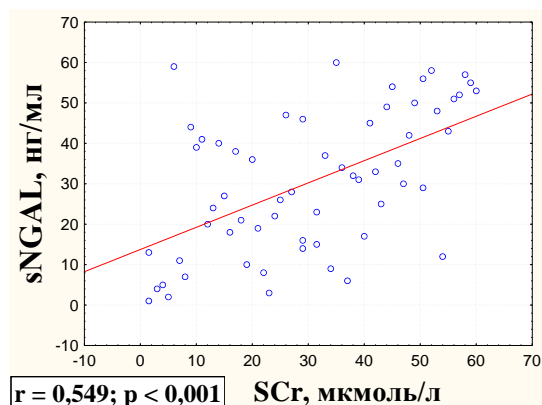


Рисунок 9 – Линейная зависимость между рангами sNGAL и SCr

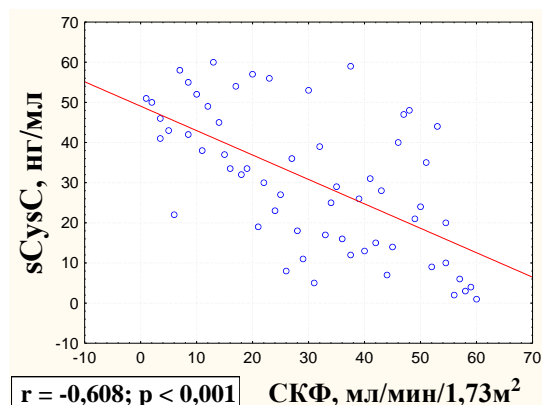


Рисунок 10 – Линейная зависимость между рангами sCysC и СКФ

У пациентов с ОДХСН при поступлении установлены статистически значимые положительные корреляции между RI и биомаркерами ОПП (uAGT, sCysC, uKIM-1), SCr, концентрациями мочевины, NT-proBNP, а также между Ved и СКФ. Кроме того, отмечены значимые отрицательные корреляции между Ved и биомаркерами ОПП (sCysC, uKIM-1, sNGAL), SCr, концентрациями мочевины, NT-proBNP, а также между RI и СКФ.

**Однофакторный регрессионный анализ.** С помощью ROC-анализа получены отрезные значения для наиболее значимых маркеров: sNGAL, uKIM-1, uAGT, sCysC, NT-proBNP, hs-TnT и RI. Отношение шансов развития ОПП вычислялось при помощи бинарной логистической регрессии (Таблица 7).

Таблица 7 – Однофакторная логистическая регрессия

Отрезные значения маркеров	ОШ	95% ДИ	р-значение
sNGAL>157,35 нг/мл	13,800	3,933-48,418	< 0,001
uKIM-1>1,81 нг/мл	9,036	2,802-29,134	< 0,001
uAGT>14,31 нг/мл	16,457	4,578-59,163	< 0,001
sCysC>1364 нг/мл	11,021	3,300-36,811	< 0,001
RI>0,805	5,714	1,856-17,594	0,002
NT-proBNP>4390 пг/мл	5,512	1,818-16,712	0,003
hs-TnT>33,195 пг/мл	2,975	1,040-8,508	0,042

**Многофакторный регрессионный анализ.** В диссертации (в параграфе 9 главы 3) подробно проанализированы многофакторные модели, в автореферате представлена общая многофакторная модель, которая включает в себя маркеры sNGAL, uKIM-1, uAGT, NT-proBNP и RI. Шанс развития ОПП увеличивается при концентрациях биомаркеров ОПП: sNGAL больше, чем 157,35 нг/мл в 21,2 раз (95% ДИ: 1,965-229,188), uKIM-1 больше, чем 1,81 нг/мл в 13,2 раз (95% ДИ: 1,196-145,360), uAGT больше, чем 14,31 нг/мл в 35,8 раз (95% ДИ: 2,802-457,299) (Таблица 8).

Таблица 8 – Общая многофакторная модель для оценки ОПП

<b>Отрезные значения маркеров</b>	<b>ОШ</b>	<b>95% ДИ</b>	<b>p-значение</b>
sNGAL>157,35 нг/мл	21,223	1,965-229,188	0,012
uKIM-1>1,81 нг/мл	13,184	1,196-145,360	0,035
uAGT>14,31 нг/мл	35,797	2,802-457,299	0,006
RI>0,805	5,515	0,765-39,777	0,090
NT-proBNP>4390 пг/мл	1,838	0,296-11,416	0,513

С помощью многофакторной логистической регрессии установлено, что наиболее значимыми предикторами ОПП являются биомаркеры (sNGAL, uKIM-1, uAGT) у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Применение биомаркеров (sNGAL, sCysC, uAGT, uKIM-1) в сочетании с дуплексным сканированием почечных артерий в комплексном исследовании функционального состояния почек позволяет повысить точность диагностики ОПП на ранней стадии его развития у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ. Своевременное определение ОПП на ранней стадии и медикаментозная коррекция почечной дисфункции у данной категории пациентов поможет оптимизировать лечение и улучшить функцию почек.

## **ВЫВОДЫ**

1. Острое повреждение почек выявлено у 48,3% пациентов, госпитализированных с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ. У пациентов с наличием ХБП в анамнезе внутрибольничное ОПП составляет 63,6% случаев ( $p < 0,001$ ).
2. У пациентов с ОДХСН и ОПП при поступлении выявлены повышенные концентрации NGAL и CysC в сыворотке крови, KIM-1 и AGT в моче по сравнению с пациентами с ОДХСН без ОПП (все  $p < 0,001$ ). У пациентов с ОДХСН при поступлении установлены статистически значимые корреляции биомаркеров ОПП (sNGAL, sCysC, uAGT, uKIM-1), как между собой, так и с SCr, СКФ, мочевиной, NT-proBNP.

3. По данным дуплексного сканирования почечных артерий у пациентов с ОДХСН и ОПП при поступлении выявлены более значительное снижение Ved ( $p = 0,005$ ) и значимое повышение RI ( $p = 0,001$ ) по сравнению с пациентами с ОДХСН без ОПП. У пациентов с ОДХСН при поступлении установлены статистически значимые корреляции между параметрами почечной гемодинамики (RI, Ved) и биомаркерами ОПП, SCr, СКФ, мочевиной, NT-proBNP.
4. С помощью многофакторной логистической регрессии установлено, что наиболее значимыми предикторами ОПП являются биомаркеры (sNGAL, uKIM-1, uAGT) у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.
5. Применение левосимендана, серелаксина при добавлении к стандартной терапии у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ приводит к краткосрочному улучшению функции почек (повышению СКФ, снижению SCr), улучшению почечного кровотока, снижению частоты ОПП, sNGAL, sCysC, uAGT, uKIM-1 и концентрации NT-proBNP, а также к снижению срока госпитализации по сравнению со стандартной терапией (все  $p < 0,05$ ).  
Применение изосорбида динитрата при добавлении к стандартной терапии у данной категории пациентов не показало статистически значимого улучшения функции почек по сравнению со стандартной терапией.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ОДХСН с риском развития ОПП рекомендуется определение концентрации биомаркеров (NGAL и CysC в сыворотке крови, KIM-1 и AGT в моче) в сочетании с дуплексным сканированием почечных артерий для ранней диагностики ОПП.
2. Применение левосимендана при ОДХСН в сочетании с ОПП рекомендуется для оптимизации лечения острой сердечной недостаточности и улучшения функции почек.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ледяхова М.В.**, Насонова С.Н., Терещенко С.Н. Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 4. – С. 355-358.
2. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Насонова С.Н., Николаева О.А., **Ледяхова М.В.** Патофизиология острой сердечной недостаточности. Что нового? // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 9. – С. 52-64.
3. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Насонова С.Н., Николаева О.А., **Ледяхова М.В.** Острая декомпенсация сердечной недостаточности: состояние проблемы на 2016 год // Лечебное дело. – 2016. – № 2. – С. 4-13.

4. Насонова С.Н., Ускач Т.М., Николаева О.А., **Ледяхова М.В.**, Жиров И.В., Терещенко С.Н. Серелаксин у пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: описание клинического случая // Неотложная кардиология. – 2016. – № 3. – С. 24-29.
5. **Ледяхова М.В.**, Насонова С.Н., Жиров И.В., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Ускач Т.М., Саидова М.А., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Влияние левосимендана на функцию почек при комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 2. – С. 176-183.
6. **Ледяхова М.В.**, Насонова С.Н., Жиров И.В., Яровая Е.Б., Ускач Т.М., Шарф Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Цистатин С в ранней диагностике острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности // Кардиологический вестник. – 2018. – № 3. – С. 26-30.
7. **Ледяхова М.В.**, Насонова С.Н., Жиров И.В., Яровая Е.Б., Ускач Т.М., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов в ранней диагностике острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – № S10. – С. 44–50.
8. **Lediakhova M.V.**, Zhirov I.V., Masenko V.P., Tereshchenko S.N., Nasonova S.N., Uskach T.M. Value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin T levels in acute decompensated heart failure after serelaxin infusion // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2018. – Vol. 7. – Issue 1\_ supplement. – P. 64-65.
9. **Lediakhova M.V.**, Zhirov I.V., Masenko V.P., Tereshchenko S.N., Nasonova S.N., Uskach T.M. Beneficial impact of levosimendan on the dynamics of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2018. – Vol. 7. – Issue 1\_ supplement. – P. 71-72.
10. **Lediakhova M.V.**, Zhirov I.V., Nasonova S.N., Uskach T.M., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Positive effect of levosimendan on renal function in acute decompensated heart failure // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2018. – Vol. 7. – Issue 1\_ supplement. – P. 72-73.
11. **Lediakhova M.V.**, Zhirov I.V., Nasonova S.N., Uskach T.M., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Dynamics of serum lipocalin-2 concentrations in acute decompensated heart failure after levosimendan infusion // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20. – Issue S1. – P. 113.
12. **Lediakhova M.V.**, Zhirov I.V., Nasonova S.N., Uskach T.M., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker of acute kidney injury in acute decompensated heart failure // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20. – Issue S1. – P. 295.
13. **Ледяхова М.В.**, Терещенко С.Н., Масенко В.П., Жиров И.В., Насонова С.Н. Действие левосимендана на функцию почек при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности // Сборник тезисов Конгресс «Сердечная недостаточность' 2017». – 2017. – С. 3.
14. **Ледяхова М.В.**, Насонова С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., Саидова М.А., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Определение почечной гемодинамики по данным дуплексного сканирования почечных артерий на фоне инфузии левосимендана у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности // Сборник тезисов Конгресс «Сердечная недостаточность' 2017». – 2017. – С. 61.

15. **Ледяхова М.В.**, Терещенко С.Н., Масенко В.П., Жиров И.В., Ускач Т.М., Насонова С.Н. Влияние левосимендана на функцию почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией // Российский национальный конгресс кардиологов 2017, материалы конгресса. – 2017. – С. 753.
16. **Ледяхова М.В.**, Насонова С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Определение концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного тропонина Т у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией на фоне инфузии серелаксина // В книге: Вопросы неотложной кардиологии 2017, материалы X Всероссийского форума. – 2017. – С. 17-18.
17. **Ледяхова М.В.**, Насонова С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., Саидова М.А., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Оценка почечной гемодинамики по данным дуплексного сканирования почечных артерий на фоне инфузии серелаксина у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией // В книге: Вопросы неотложной кардиологии 2017, материалы X Всероссийского форума. – 2017. – С. 20-21.
18. **Ледяхова М.В.**, Насонова С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Эффект серелаксина на функцию почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией // В книге: Вопросы неотложной кардиологии 2017, материалы X Всероссийского форума. – 2017. – С. 30.
19. **Ледяхова М.В.**, Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н., Масенко В.П., Ускач Т.М. Влияние левосимендана на функциональное состояние почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 32.
20. **Ледяхова М.В.**, Жиров И.В., Насонова С.Н., Ускач Т.М., Рахматова Т.И., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Значение N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией на фоне инфузии изосорбида динитрата // Тезисы VI Евразийского конгресса кардиологов. – 2018. – С. 29.
21. **Ледяхова М.В.**, Насонова С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., Шарф Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Изменение концентрации липокалина, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности на фоне инфузии серелаксина // Тезисы VI Евразийского конгресса кардиологов. – 2018. – С. 30.
22. **Ледяхова М.В.**, Насонова С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Определение «высокочувствительного» С-реактивного белка у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности на фоне инфузии серелаксина // Тезисы VI Евразийского конгресса кардиологов. – 2018. – С. 32.
23. **Ледяхова М.В.**, Насонова С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., Шарф Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Цистатин С в сыворотке крови – биомаркер острого повреждения почек при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности // Российский национальный конгресс кардиологов 2018, материалы конгресса. – 2018. – С. 948.