

19. Georgiyants, M. A. Optimization of postoperative analgesia after adenoidectomy in children [Text] / M. A. Georgiyants, M. B. Pushkar, O. V. Vysotska, A. P. Porvan // Regulatory Mechanisms in Biosystems. – 2017. – Vol. 8, Issue 2. – P. 277–282. doi: 10.15421/021743
20. Shulika, B. Control over grape yield in the north-eastern region of Ukraine using mathematical modeling [Text] / B. Shulika, A. Porvan, O. Vysotska, A. Nekos, A. Zhemerov // Eastern-European Journal of Enterprise Technologies. – 2017. – Vol. 2, Issue 3 (86). – P. 51–59. doi: 10.15587/1729-4061.2017.97969
21. Georgiyants, M. Development of a mathematical model for predicting postoperative pain among patients with limb injuries [Text] / M. Georgiyants, O. Khvysyuk, N. Boguslavskaya, O. Vysotska, A. Pecherska // Eastern-European Journal of Enterprise Technologies. – 2017. – Vol. 2, Issue 4 (86). – P. 4–9. doi: 10.15587/1729-4061.2017.95157
22. Davis, J. The relationship between Precision-Recall and ROC curves. [Electronic resource] / J. Davis, M. Goadrich // Proceedings of the 23rd international conference on Machine learning. – 2006. – Available at: <http://pages.cs.wisc.edu/~jdavis/davisgoadrichcamera2.pdf>

Дата надходження рукопису 22.08.2017

Брык Руслан Петрович, асистент, кафедра травматології, анестезіології та військової хірургії, Харківська медична академія последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харків, Україна, 61176
E-mail: r_brick@i.ua

Лысенко Виктор Иосифович, доктор медических наук, професор, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Харківська медична академія последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харків, Україна, 61176
E-mail: kafanest@i.ua

Высоцкая Елена Владимировна, доктор техніеских наук, професор, кафедра біомедическої інженерії, Харківський національний університет радіоелектроніки, пр. Науки, 14, г. Харків, Україна, 61166
E-mail: olena.vysotska@nure.ua

Порван Андрей Павлович, кандидат техніеских наук, доцент, кафедра біомедическої інженерії, Харківський національний університет радіоелектроніки, пр. Науки, 14, г. Харків, Україна, 61166
E-mail: andrii.porvan@nure.ua

УДК: 616.12-008.46-036.11:616.61-008.6

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.112977

КЛІНІЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ПОГІРШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЗМІН NGAL І ВИХІДНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК

© К. М. Амосова, І. І. Горда, А. Б. Безродний

Гостра декомпенсована серцева недостатність (ГДСН) залишається провідною причиною госпіталізації хворих у всьому світі. Є достатньо підстав вважати, що погіршення функції нирок (ПФН) є досить гетерогенним за патофізіологією і прогнозом ускладненням ГДСН та репрезентована декількома фенотипами. Визначення таких патофізіологічно обґрунтованих фенотипів у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН стало метою даного дослідження

Ключові слова: погіршення функції нирок, гостра декомпенсована серцева недостатність, NGAL, деконгестія

1. Вступ

Гостра декомпенсована серцева недостатність (ГДСН), незважаючи на значний прогрес в лікуванні серцево-судинних захворювань в останні десятиліття, залишається провідною причиною госпіталізації та смерті серед літніх людей в країнах Європи та Північної Америки. Дисфункція нирок є провідним коморбідним станом у хворих з ГДСН. Нові зарубіжні дослідження щодо проблеми погіршення функції

нирок у такої категорії хворих досить суперечливі. Дана проблема вимагає подальшого вивчення.

2. Обґрунтування дослідження

ГДСН залишається провідною причиною госпіталізації хворих у всьому світі [1], а деконгестія – основною терапевтичною метою лікування таких хворих. Погіршення функції нирок (ПФН) у таких пацієнтів, в тому числі в ході активної діуретичної

терапії, є досить частим явищем [2, 3] та за даними багатьох досліджень асоціюється з несприятливими наслідками [4, 5]. Так, в мета-аналізі K. Damman, що включав 28 досліджень та 49 890 пацієнтів, 23 % хворих мали ПФН [6], і в більшості з цих досліджень ПФН погіршував прогноз хворих як гострої, так і хронічної СН. В цьому ж мета-аналізі зазначено, що предиктором самого ПФН є низька вихідна ШКФ. Разом з тим, деякі (переважно більш пізніші) дослідження спростовують беззаперечний негативний прогностичний ефект ПФН за креатиніном у хворих з ГДСН [6, 7]. За даними досліджень [8, 9] вплив ПФН на прогноз ГДСН може бути залежним від вихідного рівня креатиніну (на час госпіталізації). Так, ПФН у хворих без дисфункції нирок, ймовірно, внаслідок їхньої хронічної хвороби (ХХН), в знаних випадках може бути віддзеркаленням гемоконцентрації внаслідок деконгестивної терапії і не впливає на прогноз, тоді як ПФН у хворих, що мали суттєву дисфункцію нирок на час госпіталізації (ШКФ<60), був незалежним фактором ризику 1-річної смертності хворих з ГДСН. Патофізіологічно обґрунтованою може бути диференціація ПФН за наявністю/відсутністю підвищення рівня біохімічних маркерів некрозу ниркових каналців – NGAL та KIM [10, 11], але оцінка клінічної значимості таких фенотипів практично не проводилася.

Таким чином, є достатньо підстав вважати, що ПФН є досить гетерогенним за патофізіологією і прогнозом ускладненням ГДСН та репрезентована декількома фенотипами з різною клінічною значимістю. Визначення таких патофізіологічно обґрунтованих фенотипів є актуальною практично невирішеною проблемою.

3. Мета дослідження

Визначити клінічну значущість ПФН в залежності від наявності підвищення плазмового рівня NGAL і вихідної дисфункції нирок у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН.

4. Матеріали та методи

У відкрите проспективне дослідження із оціненою оцінкою кінцевих точок залучено 141 хворий з ГДСН у віці від 38 до 85 років (середній вік $66,4 \pm 2,2$ роки), в тому числі чоловіків – 104 (73,8 %), які були послідовно госпіталізовані в кардіологічне відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2012–2014 років з приводу ГДСН з відповідними критеріями включення/невключення і дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз ГДСН і її гемодинамічний варіант («теплий-вологий») встановлювали згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів [12].

Критеріями включення були: серцева недостатність внаслідок хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) – післяінфарктного кардіосклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ) і дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), незалежно від фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), посилення задишки до рівня

задишки в стані спокою, центральний венозний тиск (ЦВТ)>120 мм водного ст., а також не менше двох із наступних ознак: ортопноє; збільшення набряків та/або дози петльових діуретиків за останній місяць; вологі хрипи в легенях; набухання шийних вен; венозний застій в легенях за даними оглядової рентгенографії органів грудної порожнини (ОГП). Критерії невиключення – вік >85 років, артеріальна гіпотензія, потреба в інотропній терапії, гострий коронарний синдром давністю <3 міс, клінічно значущі вади серця (насамперед, дегенеративний стеноз устя аорти), тромбоемболія легеневої артерії, посттромбоемболічна легенева гіпертензія і легеневе серце, гіпертрофічна та рестриктивна кардіоміопатія, перикардит, клінічно значущі порушення ритму та провідності зі змінами гемодинаміки, тяжкі ХХН зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <15 мл/хв./1,73 м² та супутні захворювання, які здатні суттєво погіршити перебіг ГДСН.

ПФН визначалося як підвищення рівня сироваткового креатиніну понад 26,5 мкмоль/л через ≥ 48 год. після госпіталізації порівняно із рівнем на час поступлення [13, 14]. Обстеження пацієнтів передбачало визначення загально прийнятих симптомів та ознак СН, в тому числі вираженість задишки за шкалою Borg [15], центральний венозний тиск (ЦВТ) станом на ранок натще, ЕКГ у 12 відведених в динаміці, ехокардіографію з оцінкою розмірів і функції порожнини серця та клапанного апарату, рентгенографію органів грудної порожнини за показаннями і стандартні загальноклінічні та біохімічні лабораторні аналізи. ШКФ оцінювали за формулою СКД-ЕРІ, враховуючи вік, стать, расу та рівень креатиніну в сироватці крові [16]. Функціональний клас (ФК) серцевої недостатності визначали за класифікацією NYHA (New York Heart Association) [17]. Для інтегральної оцінки вираженості клінічної конгестії використовували ортопноє-набряковий індекс (ortho-oedema index) за A. Lala [18] як суму балів, якими оцінювали вираженість ортопноє (використання ≥ 2 подушок – 2 бали, <2 подушок – 0 балів) та периферичних набряків (виражені – 2 бали, помірні – 1 бал, сліди – 0 балів). 67 пацієнтам визначали в сироватці крові NGAL імуноферментним методом в 1-й, 3-й дні поступлення та день виписки (D1, D3 та Dвип).

Відповідно до рекомендацій ЄТК, всі хворі отримували терапію петльовими діуретиками в/в, інфузію нітрогліцерину (НТГ), а також інгібітори АПФ, або блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА), малі дози β -блокаторів, аспірин, низькомолекулярними гепаринами та антагоністами альдостерону в недіуретичній дозі. Для оцінки еквівалентності доз фуросеміда і торасеміда для в/в введення використано співвідношення 1:2 [19]. На першому етапі дослідження хворі з ПФН були ретроспективно розподілені на дві підгрупи в залежності від підвищення/непідвищення NGAL на 3-ю добу ≥ 15 %, а на другому – в залежності від збереженої (≥ 60 мл/хв./1,73 м²) чи зниженої (<60 мл/хв./1,73 м²) ШКФ на час поступлення. Аналогічний роз-

поділ на підгрупи в залежності від ШКФ був проведений і для хворих без ПФН. Виділені підгрупи хворих з ПФН та без такої порівнювали за клінічною характеристикою, вираженістю клінічної конгестії за симптомами та клінічними ознаками і їхньою інтегральною оцінкою за індексом Lala, ШКФ на D1, D3 та Двип. Первинними кінцевими точками були: частота важких, потенційно фатальних, ускладнень (серцевої астми або кардіогенного набряку легень, кардіогенного шоку, фібриляції шлуночків (ФШ) або стійкої шлуночкової тахікардії (ШТ) з успішною реанімацією) і смерті в стаціонарі.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням Microsoft Excel та пакету статистичного аналізу SPSS 12.0. Достовірність розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв: для пов'язаних сукупностей – критерію Вілкоксона, для незалежних – Мана-Уїтні. Достовірність відмінностей частот ознак визначалася за допомогою альтернативного варіювання.

5. Результати дослідження

ПФН за креатиніном мало місце у 38 (27 %) пацієнтів («ПФН+»), у 103 (73 %) хворих вона була відсутня («ПФН-»). Серед ПФН+ пацієнтів було підвищення NGAL на D3 понад 15 % відносно D1 у 23 (61 %) хворих. Пацієнти із ПФН та підвищеним NGAL (група ПФН+ NGAL+) були достовірно старшими від групи хворих без ПФН ($p < 0,01$), тоді як група ПФН без підвищення NGAL була співставна за віком з групою без ПФН (табл. 1).

Група ПФН з підвищеним NGAL відрізнялася від хворих без ПФН більш високою частотою АГ, ЦД, ІХС в анамнезі та NYHA IV при поступленні (всі $p < 0,05$). Хворі з ПФН без підвищення рівня NGAL не відрізнялися за цими показниками від хворих без ПФН. Вираженість задишки за Borg при поступленні у хворих ПФН з підвищеним NGAL достовірно відрізнялася від групи хворих без ПФН ($p < 0,05$), а на час виписки була достовірно більш вираженою, як порівняно з хворими ПФН без підвищення NGAL, так і хворими без ПФН ($p < 0,05-0,01$). При цьому група ПФН без підвищення NGAL та хворі без ПФН були співставними (табл. 1).

При аналізі вираженості показників венозного застою – ЦВТ в групі хворих ПФН з підвищеним NGAL був достовірно вищим як відносно групи ПФН без підвищення NGAL, так і групи без ПФН, як на D1, так і на D5 ($p < 0,05-0,01$). Різниця між групою ПФН без підвищення NGAL та групою без ПФН при поступленні та на час виписки не було ($p > 0,05$). Подібна закономірність спостерігалася і при аналізі визначення вологих хрипів в легенях і гідротораксту (табл. 1). За цими показниками конгестії група пацієнтів з ПФН і NGAL (+) достовірно відрізнялася від двох інших груп, як при поступленні, так і на час виписки ($p < 0,05$), за відсутності різниці між групами з ПФН (+) і NGAL (-) і ПФН (-). При аналізі сумарної дози по фуросеміду за перших 5 днів лікування

виявилось, що хворі ПФН з підвищеним NGAL потребували більш інтенсивної сечогінної терапії як відносно групи ПФН без підвищення NGAL, так і від групи без ПФН ($p < 0,01$).

Потреба в безперервній довготривалій інфузії НТГ для деконгестії була найбільшою в групі пацієнтів з ПФН в поєднанні із підвищеним NGAL. В цій групі була найнижча, порівняно з іншими, ШКФ як при поступленні, так і виписці ($p < 0,05-0,01$, табл. 1). При аналізі вихідного рівня NGAL в групі хворих ПФН і його підвищення через 48 год. в D1 він був достовірно вищий, ніж в двох інших групах ($p < 0,01$, табл. 1), і, незважаючи на зниження на Двип (на 37,5 %) залишався підвищеним на кінець госпітального лікування (порівняно з пацієнтами без ПФН – на 13,7 %, а з пацієнтами з ПФН без підвищення NGAL через 48 год. – на 12,9 %, $p < 0,01$). Тривалість госпітального лікування достовірно відрізнялася між усіма групами та в групі ПФН з підвищеним NGAL була найбільшою ($p < 0,01$). Госпітальна летальність не відрізнялася достовірно між групами, що, очевидно, пов'язано з невеликою чисельністю хворих. Але сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій», куди увійшли інтерстиціальний/альвеолярний набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні ФШ і ШТ та смерть, в групі ПФН з підвищеним NGAL була достовірно вищою, ніж в групі без ПФН ($p < 0,05$), за відсутності відмінностей в групах з ПФН без підвищення NGAL та без ПФН ($p > 0,05$) (табл. 1).

При аналізі хворих із ПФН в залежності від ШКФ на час госпіталізації виявилось, що пацієнти з ШКФ < 60 та ПФН були достовірно старшими від хворих обох груп з ШКФ > 60 ($p < 0,05-0,01$) і мали більшу частоту АГ, ЦД і ІХС в анамнезі, порівняно із пацієнтами із ШКФ > 60 без ПФН ($p < 0,05-0,01$, табл. 2). При аналізі задишки за Borg виявилось, що при поступленні не було різниці між хворими з ШКФ > 60 з та без ПФН, але вихідна ШКФ < 60 асоціювалася із більшою вираженістю задишки, незалежно від наявності ПФН. Але на час виписки задишка була найбільш виражена у пацієнтів з ПФН в групі з ШКФ < 60 ($p < 0,05$), порівняно із 3-ма іншими групами, в т. ч. пацієнтами із ХХН без ПФН. В той же час, у пацієнтів без ХХН ПФН не впливала на вираженість задишки при виписці.

ЦВТ на D1 у хворих з ШКФ < 60 обох підгруп був вищим за такий у хворих з ШКФ > 60 ($p < 0,05$). На D4-6 у групі хворих з ШКФ < 60 ЦВТ був достовірно вищим при ПФН (на 23 %, $p < 0,05$), чого не відмічалося серед хворих з ШКФ > 60 (табл. 2). При аналізі клінічних ознак конгестії в динаміці на D1 величини індексу Lala не відрізнялися між хворими з та без ПФН як у хворих з ШКФ < 60 , так і у хворих з ШКФ > 60 за його збільшення при наявності ХХН, порівняно з її відсутністю ($p > 0,01-0,001$). Орто-набряковий індекс Lala на Дв у групі з ШКФ < 60 і ПФН був достовірно більший, ніж у хворих з зниженою ШКФ без ПФН ($p < 0,01$), тоді як в групі з ШКФ > 60 різниці між хворими з ПФН та без такої не було ($p > 0,05$). За

відсутності ПФН величина індекса Lala при виписці була більшою у пацієнтів із ХХН (на 47 %, $p < 0,001$). При аналізі сумарної дози по фуросеміду за перших 5 днів лікування виявилось, що хворі в групі ШКФ < 60 , що мали ПФН, вимагали достовірно більшої дози, порівняно з хворими без ПФН (384 ± 23 мг проти 321 ± 19 мг, $p < 0,05$). При цьому в групі ШКФ > 60 хворі з та без ПФН між собою не відрізнялися ($p > 0,05$) (табл. 2).

Рівень NGAL був найвищим в групі ШКФ < 60 і ПФН, порівняно з обома групами пацієнтів без ХХН і з такою без ПФН як на D1, так і на Dвип ($p < 0,05 - 0,001$). В групі ШКФ > 60 пацієнти з і без

ПФН не відрізнялися за NGAL як на D1, так і на Dвип ($p > 0,05$).

Тривалість госпітального лікування була найбільшою у хворих ШКФ < 60 з ПФН ($17,7 \pm 1,2$ днів), порівняно із пацієнтами як з аналогічною ШКФ без ПФН, так і обох підгруп з ШКФ > 60 ($p < 0,05 - 0,001$). Госпітальна летальність та сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій» не відрізнялася достовірно між групами, що може пояснюватися невеликою кількістю хворих в групах, за виключенням достовірності більшої частоти всіх «подій» у пацієнтів з ХХН і ПФН, порівняно з пацієнтами без ХХН і без ПФН ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з ГДСН і ПФН та частота важких ускладнень в залежності від підвищення NGAL на 3-ю добу або його відсутності

Показники	I група n=103 ПФН (-)	II група n=15 ПФН (+) NGAL -	III група n=23 ПФН (+) NGAL+	P1-2	P1-3	P2-3
Вік (M±m), роки	57,7±2,9	65,1±3,9	71,4±4,2		p<0,01	
Чоловіки	70,9 % (73)	80,0 % (12)	82,6 % (19)			
АГ	69,9 % (72)	80,0 % (12)	86,9 % (20)		p<0,05	
ЦД	21,4 % (22)	33,3 % (5)	43,5 % (10)		p<0,05	
ФП	29,1 % (30)	40,0 % (6)	39,1 % (9)			
ІХС в анамнезі	62,1 % (64)	73,3 % (11)	82,6 % (19)		p<0,05	
НУНА II – D1	0	0	0			
НУНА IV – D1	30,1 % (31)	40,0 % (6)	69,6 % (16)		p<0,01	p<0,05
НУНА II – Dв	38,8 % (40)***	33,3 % (5)**	17,4 % (4)*		p<0,05	
НУНА IV – Dв	13,6 % (15)**	26,37 % (4)	34,8 % (8)*		p<0,05	
Задишка Borg – D1(M±m), у. о.	7,8±0,47	8,1±0,49	8,9±0,53		p<0,05	
Задишка Borg – Dв (M±m), у. о.	2,5±0,15***	2,9±0,17***	4,0±0,24***		p<0,01	p<0,05
ЦВТ D1(M±m), мм H ₂ O	174±10,4	177±10,6	196±11,7		p<0,05	p<0,05
ЦВТ D 4–6 (M±m), мм H ₂ O	83±4,98***	89±5,34***	110±6,60***		p<0,01	p<0,05
Вологі хрипи >1/4 легеневих полів D1	47,6 % (49)	66,7 % (10)	73,9 % (17)		p<0,01	
Вологі хрипи >1/4 легеневих полів Dв	5,8 % (6)***	6,7 % (1)***	13 % (3)			
Гідроторакс D1	21,4 % (22)	46,7 % (7)	52,2 % (12)		p<0,01	
Гідроторакс Dв	4,9 % (5)***	6,7 % (1)**	17,4 % (4)**		p<0,05	
ЧСС D1(M±m), уд/хв.	92,5±3,6	95,3±3,9	98,7±4,3			
ЧСС Dв (M±m), уд/хв.	70,4±3,5**	74,8±3,6**	77,4±3,7**			
Орто-набряковий індекс Lala D1 (M±m), у. о.	3,327±0,20	3,458±0,21	3,912±0,23		p<0,05	
Орто-набряковий індекс Lala Dв (M±m), у. о.	2,025±0,12***	2,102±0,13***	2,711±0,16***		p<0,01	p<0,01
Фуросемід/торасемід сумарна доза за 5 днів (M±m), мг	301±18,2	334±19,8	372±22,7		p<0,01	p<0,01
Нітрати в/в ≥24 год, %	29,1 % (30)	40,0 % (6)	52,2 % (12)		p<0,05	
ШКФ D1 (M±m), мл/год	62,1±3,73	56,8±3,41	49,1±2,95		p<0,05	
ШКФ Dв (M±m), мл/год	74,7±4,48*	66,2±3,97*	58,1±3,49*	p<0,05	p<0,01	p<0,05
NGAL D1 (M±m), нг/мл	95,8±5,75	97,2±5,83	132,4±7,94		p<0,01	p<0,01
NGAL Dв (M±m), нг/мл	84,4±5,06	85,1±5,11	96,1±5,77***		p<0,01	p<0,05
Тривалість госпітального періоду (M±m), днів	11,8±0,7	14,3±1,0	16,7±1,1	p<0,01	p<0,01	p<0,01
Смерть в стаціонарі	4,86 % (5)	6,67 % (1)	8,7 % (2)			
Всі фатальні та нефатальні «події» в стаціонарі	17,5 % (18)	33,3 % (5)	43,5 % (10)		p<0,05	

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з даними в D1

Таблиця 2

Клінічна характеристика і перебіг ГДСН в залежності від ШКФ при поступленні і наявності або відсутності ПФН

	I група n=37 ШКФ >60 ПФН (-)	II група n=9 ШКФ >60 ПФН (+)	III група n=66 ШКФ <60 ПФН (-)	IV група n=29 ШКФ <60 ПФН (+)	P1-2	P1-3	P1-4	P2-3	P2-4	P3-4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Вік (M±m), роки	55,2±2,8	62,4±3,8	64,1±3,9	73,9±4,5		p<0,05	p<0,01		p<0,05	
Чоловіки	64,8 % (24)	66,7 % (6)	74,2 % (49)	86,2 % (25)			p<0,05			
АГ	67,6 % (25)	77,8 % (7)	71,2 % (47)	86,2 % (25)			p<0,05			
ЦД	18,9 % (7)	22,2 % (2)	22,7 % (15)	44,8 % (13)			p<0,05			
ІХС в анамнезі	51,4 % (19)	44,4 % (4)	68,2 % (45)	89,7 % (26)			p<0,01		p<0,05	
НУНА II – D1	0	0	0	0						
НУНА II – Dв	45,9 % (17) ***	44,4 % (4)	33,3 % (22) ***	17,2 % (5)			p<0,01			
НУНА IV – D1	27,0 % (10)	33,3 % (3)	31,8 % (21)	65,5 % (19)			p<0,01		p<0,05	
НУНА IV – Dв	13,5 % (5)	22,2 % (2)	15,2 % (10) *	34,5 (10)			p<0,05			
Задишка Borg – D1 (M±m), у. о.	7,1±0,43	7,6±0,46	9,0±0,54	9,4±0,56		p<0,01	p<0,001	p<0,05	p<0,001	
Задишка Borg – Dв (M±m), у. о.	1,8± ±0,11***	2,1± ±0,13***	4,3± ±0,26***	5,6± ±0,34***#		p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,05
ЦВТ D1 (M±m), мм H ₂ O	168±10,1	173±10,3	201±12,1	208±12,4		p<0,05	p<0,01		p<0,01	
ЦВТ D 4-6 (M±m), мм H ₂ O	70± ±4,20***	76± 4,5***	115±6,90***	141± ±6,1***#		p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,05
Вол хрипи >1/4 легеневих полів D1	37,8 % (14)	55,6 % (5)	53,0 % (35)	75,6 % (22)			p<0,01			
Вол хрипи >1/4 легеневих полів Dв	5,4 % (2)***	11,1 % (1)	6,1 % (4)***	10,3 % (3)***						
Гідроторакс D1	16,2 % (6)	44,4 % (4)	24,2 % (16)	51,7 % (15)#			p<0,01			p<0,05
Гідроторакс Dв	2,7 % (1) *	11,1 % (1)	6,1 % (4) **	13,8 % (4) **						
ЧСС D1(M±m), уд/хв	93,6±4,0	94,6±4,0	96,6±4,1	99,3±4,4						
ЧСС Dв (M±m), уд/хв	68,1± ±3,6**	71,4± ±3,7**	75,8± ±3,8**	78,9± ±3,9**						
Орто-набряковий індекс Lala D1 (M±m), у. о.	3,084± ±0,19	3,224± ±0,19	3,921± ±0,24	3,958± ±0,26		p<0,01	p<0,001	p<0,01	p<0,001	
Орто-набряковий індекс Lala Dв (M±m), у. о.	1,868± ±0,11***	1,984 ±0,12***	2,753± ±0,17***	3,318± ±0,19***		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,01
Фуросемід/торасемід сумарна доза за 5 днів (M±m), мг	289±17	325±20	321± 19	384±23#			p<0,01		p<0,05	p<0,05
Нітрати в/в ≥24 год, %	27 % (10)	33,3 % (3)	30,3 % (20)	41,8 % (12)						

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ШКФ D1 (M±m), мл/год	74,7±4,48	71,6±4,30	48,7±2,92	40,3± ±2,42#		p<0,05	p<0,001	p<0,05	p<0,01	p<0,05
ШКФ Dв (M±m), мл/год	87,2±5,23*	82,1±4,93	59,4±3,56*	46,1± ±2,77##		p<0,05	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,01
NGAL D1 (M±m), нг/мл	87,2±5,23	94,1±5,65	137,2±8,23	151,7± ±9,10#		p<0,01	p<0,001	p<0,05	p<0,01	p<0,05
NGAL Dв (M±m), нг/мл	81,1±4,87	86,3±5,18	98,7± ±5,92***	125,8± ±7,55*##		p<0,05	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,01
Тривалість госпітального періоду (M±m), днів	10,9±0,6	13,2±0,8#	12,9±0,7	17,7±1,2#	p<0,05		p<0,001		p<0,01	p<0,05
Смерть в стаціонарі	5,4 % (2)	11,1 % (1)	4,5 % (3)	6,8 % (2)						
Всі фатальні та нефат. «події» в стаціонарі	15,8 % (6)	22,2 % (2)	18,1 % (12)	44,8 % (13)			p<0,05			

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з даними в D1 # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ порівняно з відповідною підгрупою хворих із ПФН

6. Обговорення результатів дослідження

До недавнього часу для описання дисфункції нирок при ГДСН використовувався термін «гостре пошкодження нирок (ГПН)», який, при цьому, вживався некоректно, оскільки докази стабільності вихідного рівня креатиніну були відсутні. Саме тому останнім часом в клінічних дослідженнях і наукових публікаціях частіше зустрічається термін «погіршення функції нирок» (worsening renal function – WRF), який позначає підвищення рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л через 48 год. порівняно з таким при госпіталізації [8, 20].

При детальному аналізі хворих з ПФН в залежності від наявності або відсутності супутнього підвищення NGAL $\geq 15\%$ виявилось, що пацієнти з ПФН відрізнялися за вираженістю клінічних ознак конгестії, тривалістю госпітального періоду та сумарною частотою всіх фатальних та нефатальних подій від хворих без ПФН лише за наявності підвищення NGAL через 48 год. ($p < 0,05$). Разом з тим, хворі з ПФН без підвищення NGAL практично не відрізнялися від пацієнтів без ПФН за цими показниками (табл. 1). Це можна пояснити тим, що ПФН з підвищенням NGAL перебігає, очевидно, з некрозом тубулярного апарату нефрону [21], тоді як ПФН без підвищення NGAL є, швидше за все, віддзеркаленням транзиторного зниження ШКФ внаслідок від-

носної транзиторної гіповолемії, яка є результатом ефективної деконгестивної терапії.

При аналізі ПФН в залежності від наявності або відсутності ХХН за вихідною ШКФ (< 60 або ≥ 60) виявилось, що ПФН асоціюється з більш вираженими клінічними ознаками конгестії і частотою важких ускладнень ГДСН лише при ШКФ < 60 , яка вказує на супутню ХХН, тоді як у хворих із ШКФ > 60 ПФН не мав подібного впливу на перебіг ГДСН. Це збігається з даними досліджень [10, 22], які виявили значно більшу значущість вихідної ХХН, ніж ПФН у таких хворих. Це можна пояснити тим, що ШКФ < 60 при поступленні асоціюється з більш високими рівнями NGAL, ніж ШКФ ≥ 60 , імовірно, внаслідок некрозу клітин канальців нефрону в ході ГДСН.

7. Висновки

1. У так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН ПФН пов'язана з підвищенням частоти важких фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень в стаціонарі і більшою вираженістю симптомів лише за асоціації із підвищенням NGAL через 48 год.

2. ПФН за креатиніном асоціюється з більш вираженими клініко-гемодинамічними ознаками конгестії лише у хворих зі зниженою ШКФ, тоді як у хворих зі збереженою ШКФ цього не відмічається.

Література

1. Fonarow, G. C. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) [Text] / G. C. Fonarow, J. T. Heywood, P. A. Heidenreich, M. Lopatin, C. W. Yancy // American Heart Journal. – 2007. – Vol. 153, Issue 6. – P. 1021–1028. doi: 10.1016/j.ahj.2007.03.012
2. Butler, J. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients [Text] / J. Butler, D. E. Forman, W. T. Abraham, S. S. Gottlieb, E. Loh, B. M. Massie et. al. // American Heart Journal. – 2004. – Vol. 147, Issue 2. – P. 331–338. doi: 10.1016/s0002-8703(03)00708-7
3. Felker, G. M. Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure: Necessary? Evil? A Necessary Evil? [Text] / G. M. Felker, C. M. O'Connor, E. Braunwald // Circulation: Heart Failure. – 2009. – Vol. 2, Issue 1. – P. 56–62. doi: 10.1161/circheartfailure.108.821785

4. Logeart, D. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome [Text] / D. Logeart, J.-Y. Tabet, L. Hittinger, G. Thabut, P. Jourdain, P. Maison et. al. // International Journal of Cardiology. – 2008. – Vol. 127, Issue 2. – P. 228–232. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.06.007
5. Metra, M. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance [Text] / M. Metra, S. Nodari, G. Parrinello, T. Bordonali, S. Bugatti, R. Danesi et. al. // European Journal of Heart Failure. – 2008. – Vol. 10, Issue 2. – P. 188–195. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.01.011
6. Singh, G. Comparison of renal predictors for in-hospital and postdischarge mortality after hospitalized heart failure [Text] / G. Singh, E. L. Peterson, K. Wells, L. K. Williams, D. E. Lanfear // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2012. – Vol. 13, Issue 4. – P. 246–253. doi: 10.2459/jcm.0b013e3283516767
7. Lanfear, D. E. Relation of Worsened Renal Function During Hospitalization for Heart Failure to Long-Term Outcomes and Rehospitalization [Text] / D. E. Lanfear, E. L. Peterson, J. Campbell, H. Phatak, D. Wu, K. Wells et. al. // The American Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 107, Issue 1. – P. 74–78. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.08.045
8. Nunez, J. Early serum creatinine changes and outcomes in patients admitted for acute heart failure: the cardio-renal syndrome revisited [Text] / J. Nunez, S. Garcia, E. Nunez, C. Bonanad, V. Bodi, G. Minana et. al. // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2014. – Vol. 6, Issue 5. – P. 430–440. doi: 10.1177/2048872614540094
9. Singh, G. Comparison of renal predictors for in-hospital and postdischarge mortality after hospitalized heart failure [Text] / G. Singh, E. L. Peterson, K. Wells, L. K. Williams, D. E. Lanfear // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2012. – Vol. 13, Issue 4. – P. 246–253. doi: 10.2459/jcm.0b013e3283516767
10. Aghel, A. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Predicting Worsening Renal Function in Acute Decompensated Heart Failure [Text] / A. Aghel, K. Shrestha, W. Mullens, A. Borowski, W. H. W. Tang // Journal of Cardiac Failure. – 2010. – Vol. 16, Issue 1. – P. 49–54. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.07.003
11. Yang, C.-H. Combination of Urinary Biomarkers Improves Early Detection of Acute Kidney Injury in Patients With Heart Failure [Text] / C.-H. Yang, C.-H. Chang, T.-H. Chen, P.-C. Fan, S.-W. Chang, C.-C. Chen et. al. // Circulation Journal. – 2016. – Vol. 80, Issue 4. – P. 1017–1023. doi: 10.1253/circj.cj-15-0886
12. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [Text] / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, H. Bueno, J. G. F. Cleland, A. J. S. Coats et. al. // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, Issue 27. – P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
13. Forman, D. E. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure [Text] / D. E. Forman, J. Butler, Y. Wang, W. T. Abraham, C. M. O'Connor, S. S. Gottlieb et. al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43, Issue 1. – P. 61–67. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.031
14. Gottlieb, S. S. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure [Text] / S. S. Gottlieb, W. Abraham, J. Butler, D. E. Forman, E. Loh, B. M. Massie et. al. // Journal of Cardiac Failure. – 2002. – Vol. 8, Issue 3. – P. 136–141. doi: 10.1054/jcaf.2002.125289
15. Borg, G. A. V. Psychophysical bases of perceived exertion [Text] / G. A. V. Borg // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 1982. – Vol. 14, Issue 5. – P. 377–381. doi: 10.1249/00005768-198205000-00012
16. Levey, A. S. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate [Text] / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. Zhang, A. F. Castro et. al. // Annals of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 150, Issue 9. – P. 604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
17. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels [Text]. – Boston: Little, Brown & Co, 1994. – P. 253–256.
18. Lala, A. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure [Text] / A. Lala, S. E. McNulty, R. J. Mentz, S. M. Dunlay, J. M. Vader, O. F. AbouEzzedine et. al. // Circulation: Heart Failure. – 2015. – Vol. 8, Issue 4. – P. 741–748. doi: 10.1161/circheartfailure.114.001957
19. Cleland, J. G. F. Practical Applications of Intravenous Diuretic Therapy in Decompensated Heart Failure [Text] / J. G. F. Cleland, A. Coletta, K. Witte // The American Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 119, Issue 12. – P. 26–36. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.09.014
20. Nunez, J. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms [Text] / J. Nunez, G. Minana, E. Santas, V. Bertomeu-Gonzalez // Revista Espanola de Cardiologia. – 2015. – Vol. 68, Issue 5. – P. 426–435. doi: 10.1016/j.rec.2014.10.016
21. Mishra, J., Ma, Q., Prada, A., Mitsnefes, M., Zahedi, K., Yang, J., Barasch, J. et. al. (2003). Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. Journal of the American Society of Nephrology, 14 (10), 2534–2543. doi: 10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6
22. Damman, K. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis [Text] / K. Damman, M. A. E. Valente, A. A. Voors, C. M. O'Connor, D. J. van Veldhuisen, H. L. Hillege // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 35, Issue 7. – P. 455–469. doi: 10.1093/eurheartj/eh386

Дата надходження рукопису 29.08.2017

Амосова Катерина Миколаївна, доктор медичних наук, професор, ректор, член-кореспондент НАМН України, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: nmu@nmu.ua

Горда Ігор Іванович, аспірант, кафедра внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: igor1100@ukr.net

Безродний Андрій Борисович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: kr_okl@ukr.net