

На правах рукописи

Глизер Софья Львовна

**СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ
ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Красноярск

2023 г.

Работа выполнена на кафедре поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинский наук, доцент

Петрова Марина Михайловна
Штегман Олег Анатольевич

Официальные оппоненты:

Фомин Игорь Владимирович – д.м.н., доцент, ФГБОУ ВПО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В. Г. Вогралика, заведующий кафедрой (г. Нижний Новгород)

Протасов Константин Викторович – д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по науке и развитию, кафедра кардиологии и функциональной диагностики, заведующий кафедрой (г. Иркутск).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Защита состоится « » в часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.01, созданного на базе ФГБОУ ВО «Красноярский государственный университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. (391)-212-53-94

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Красноярский государственный университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, <http://www.krasgmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.013.01
кандидат медицинских наук, доцент

Богвилене Яна Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих проблем здравоохранения не только в Российской Федерации (РФ), но и во всем мире [А. А. Зарудский и др. (2017), V. L. Roger (2021)]. Регистрируется увеличение числа пациентов с данной патологией, растет количество госпитализаций, в том числе повторных, что напрямую влияет на повышение экономических расходов, идущих на лечение ХСН и ее осложнений [V. L. Roger (2013)]. На сегодняшний день ХСН страдают около 65 миллионов человек в мире и цифры продолжают неумолимо расти, что дает нам право считать ХСН эпидемией XXI века [А. А. Зарудский и др. (2017), S. S. Virani et al. (2020), F. Orso et al. (2017), A. Groenewegen (2020)]. ХСН является конечной точкой сердечно-сосудистого континуума и имеет тенденцию к переходу в фазу острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), что приводит к экстренной госпитализации и высокой летальности [V. Dzau (2005)]. Известно, что у пациентов с ХСН часто наблюдается нарушение функции почек. Наличие у пациентов с ХСН хронической болезни почек (ХБП) является неблагоприятным признаком, так как значительно ухудшает прогноз и влияет на сердечно-сосудистую смертность [W. G. Couper et al. (2011)]. Одновременное поражение сердца и почек принято называть кардиоренальным синдромом. Исследование пациентов с кардиоренальным синдромом представляет собой сложную задачу, так как требует глубокого понимания взаимного влияния этих органов. Наиболее важным в изучении кардиоренального синдрома является выявление предикторов острого повреждения почек (ОПП) и ухудшения функции почек, так как это оказывает прямое влияние на прогноз и выживаемость пациентов.

Степень разработанности темы исследования. На сегодняшний день существует достаточное количество работ, в которых определена частота встречаемости и оценка неблагоприятного влияния ОПП у пациентов с ОДСН на течение заболевания и отдаленные прогнозы, однако многие вопросы патогенеза, ранней диагностики и адекватной терапии остаются дискуссионными и

требуют своего дальнейшего изучения. Принципиально важным является своевременное выявление группы риска по развитию острого ОПП. Результатом многочисленных исследований по поиску биомаркеров повреждения почек при СН стало появление довольно обширного набора биохимических параметров как в сыворотке крови, так и моче, характеризующих с различной степенью чувствительности, специфичности и воспроизводимости поражение различных отделов нефрона, но пока не приведших к созданию универсального, надежного показателя, рекомендуемого для широкого применения [S. L. Chow et al. (2017)]. Кроме того, их недостатком является относительная дороговизна исследования, зачастую необходимость оценки целого комплекса биомаркеров и малодоступность для рутинной врачебной практики. При детальном изучении литературы мы выявили, что на сегодняшний день выделено всего 5 моделей прогнозирования, где использовались компьютеризированные алгоритмы по определению риска развития ОПП у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН), наиболее значимыми среди которых выделяют две модели авторов Y. Wang et al. и D. E. Forman [T. H. Lee et al. (2021)]. В этих работах представлено многообразие предикторов, и каждая формула имеет свою уникальную их комбинацию, позволяющую предсказать ОПП у пациентов с ОДСН. Тем не менее, на сегодняшний день отсутствует универсальная модель, способная прогнозировать риск наступления ОПП.

Цель работы: Изучить предикторы возникновения, течение и клиническое значение ОПП у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН.

Задачи исследования:

1. Определить частоту развития ОПП у пациентов с ОДСН.
2. Оценить способность почек к восстановлению функции у пациентов с ОДСН и ОПП в пределах стационарного этапа лечения.
3. Выявить предикторы возникновения ОПП у пациентов с ОДСН.
4. Оценить ближайший и отдалённый прогноз и оценить количество повторных госпитализаций по поводу ОДСН в зависимости от возникновения ОПП.

Научная новизна исследования. В ходе проводимого исследования выявлены предикторы развития ОПП у пациентов с ОДСН, благодаря чему была разработана формула для предсказания развития ОПП у пациентов с ОДСН. Впервые была проведена оценка влияния статинов на риск развития ОПП у пациентов с ОДСН, где было выявлено, что среди пациентов, принимавших симvastатин в дозе 40 мг в сутки, не выявлено развития ОПП, в отличие от пациентов, принимавших аторvastатин в дозе 10 мг, 20 мг и 40 мг, розувastатин в дозе 10 мг и 20 мг, симvastатин в дозировке 20 мг в сутки. Так же было впервые установлено, что развитие ОПП в течение 72 часов с момента госпитализации среди пациентов с ОДСН увеличивает риск наступления летального исхода в период стационарного лечения.

Практическая значимость работы. Практическая значимость представленной работы обусловлена тем, что анализ проводился исключительно исходя из доступности лабораторных и инструментальных исследований, что позволит врачу, опираясь на рутинные методы исследования, повысить точность прогнозирования развития ОПП у пациентов с ОДСН в первые сутки с момента госпитализации и предпринять необходимые меры, направленные на профилактику ОПП. Практическую значимость представляют собой результаты оценки взаимосвязи применения различных статинов и вероятности возникновения ОПП, в результате которого выявлено, что применение симvastатина в дозе 40 мг ассоциировано с меньшей вероятностью наступления ОПП.

Внедрение результатов исследования в практику. В результате проведённого исследования разработана формула для предсказания развития ОПП у пациентов с ОДСН.

Результаты диссертационного исследования апробированы и внедрены в практику кардиологического отделения КГБУЗ КМКБСМП им. Н.С. Карповича г. Красноярск, результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс КГБУЗ «Красноярский краевой центр медицинского общественного здоровья и профилактики».

Методология и методы исследования. Исследование проводилось с применением следующих методов: аналитический, клинический, анамнестический, функциональный, статистический и лабораторный.

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе проведенного исследования выявлены предикторы развития ОПП у пациентов с ОДСН: возраст пациента, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитурия, факт оказания инотропной поддержки в первые сутки госпитализации.
2. Разработана формула для предсказания развития ОПП у пациентов с ОДСН.
3. Пациенты с ОДСН, перенесшие ОПП при госпитализации, имеют риск наступления летального исхода в 4,4 раза выше, чем пациенты без ОПП.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Материалы диссертации были представлены на X Юбилейном международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2021г.), Всероссийской межвузовской научно-практической конференция «Неинфекционные эпидемии XXI века» (Омск, 2021г.), Краевой научно-практической конференции «Скорая медицинская помощь Красноярского края» (Красноярск, 2021г.), XIII международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов «Терапевтические аспекты кардиологической практики» (Нижний Новгород, 2021г.), IX съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2021г.), XX Юбилейной Всероссийской научно-образовательной конференции «Кардиоангиология – 2022» (Красноярск, 2022г.), Третьем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022г.), конкурсе молодых кардиологов в рамках XXXI Всероссийской «кардиологической» конференции «Традиции и инновации в кардиологии», посвященной 80-летию Красноярского государственного медицинского университета с присвоением III места (Красноярск, 2022г.), VI научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов «Золотое кольцо» с международным участием (г. Москва, он-лайн, 2022г.)

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в числе которых тезисы, опубликованные в сборниках международных конференций и 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов исследований на соискание ученой степени кандидата наук, одна из которых опубликована в журнале, входящем в международную базу научного цитирования Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 123 страницах, иллюстрирована 4 рисунками и 33 таблицами. Состоит из введения, глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 197 источников: 81 отечественных и 116 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В работе представлены результаты исследования за период с 2019 г. по 2021 г., проведенного на базе КГБУЗ «КМКБСМП им.Н.С. Карповича», в результате которого было обследовано 100 пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН по экстренным показаниям в отделение кардиологии. Критерии включения в исследование: наличие у пациента клиники острой декомпенсации сердечной недостаточности, возраст старше 18 лет. Критерии исключения: лица, отказавшиеся от дальнейшего участия в исследовании, беременность на любом сроке, единственная почка у пациента, установленное злокачественное новообразование любой локализации, наличие острого пиелонефрита или обострение хронического пиелонефрита, потребовавшее лечения, наличие диагностированного аутоиммунного заболевания в анамнезе, включающего в себя поражение почек, пациенты, находящиеся на заместительной почечной терапии, введение контраста для проведения любых исследований в период настоящей госпитализации, острое инфекционное заболевание.

Диагноз ОДСН выставлялся в соответствии с диагностическими критериями и современной классификацией, изложенной в федеральных клинических рекомендациях по хронической сердечной недостаточности 2018 г. [В. Ю. Мареев и др. (2018)]. Всем пациентам на первом этапе исследования проводилось обследование, включающее в себя детальный сбор жалоб и анамнеза заболевания, физикальное обследование, проводился стандарт лабораторных исследований: развернутый анализ крови, общий анализ мочи, липидный профиль, биохимические анализы крови (креатинин, мочевины, мочевая кислота, калий, натрий, глюкоза, С-реактивный белок (СРБ), общий белок, общий билирубин, тропонин Т, КФК-МВ, фибриноген).

Всем пациентам с целью уточнения диагноза проводились следующие инструментальные исследования: ЭКГ, ЭХО-КГ, рентгенография легких, УЗИ брюшной полости, в качестве дополнительного метода исследования в первые сутки госпитализации 35 пациентам проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с целью оценки возможного влияния особенностей суточного профиля АД на развитие ОПП.

При поступлении у всех пациентов был проведен расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI.

В соответствии с задачами исследования у каждого пациента регистрировались паспортные данные, данные анамнеза, общеклинические данные, данные об исходе госпитализации и сведения о повторной госпитализации по поводу ОДСН и смерти в течение года по любым причинам.

На втором этапе всем пациентам в течение 72 часов с момента госпитализации был определен уровень креатинина и выделена группа из 21 пациента с ОПП, в которой наблюдалось повышение креатинина более чем на 25% в течение 72 часов с момента госпитализации по сравнению с исходным значением, согласно критериям, предложенным ESUR. Данный критерий был выбран, исходя из проведенного анализа литературы, продемонстрировавший себя как надежный критерий для диагностики ОПП у пациентов с ХСН, что подтвердили данные современных исследований, где был использован аналогичный критерий

для установки диагноза ОПП у пациентов, перенесших коронарное вмешательство [B.Wong et al.(2022), A. Betoko et al. (2021), G. Marenzi et al. (2016), F. G. Meinel et al. (2014)].

На третьем этапе всем госпитализированным пациентам в динамике на 7 сутки с момента госпитализации проводился анализ уровня креатинина. За начало восстановления функции почек считалось снижение креатинина на 7 сутки в сравнении с креатинином, исследованным через 72 часа с момента госпитализации. На сегодняшний день не разработаны четкие критерии восстановления функции почек. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ОПП, восстановительный период после перенесенного ОПП длится от 7 до 90 суток [Клинические рекомендации. ОПП (2020)].

За ускорение СОЭ принималось значение данного показателя >15 мм/час, согласно предложенному референсному значению лаборатории. За лейкоцитурию принималось обнаружение лейкоцитов в поле зрения >3 у мужчин и >5 у женщин при микроскопии осадка мочи.

Протокол данного исследования был одобрен локальным этическим комитетом при КрасГМУ им. В.Ф. Ясенецкого (№88/2019, 27.02.2019 г.). Все пациенты были предварительно осведомлены о проводимом исследовании и выражали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, согласно Хельсинской декларации (1964, пересмотр 2013).

Нами была создана электронная база в программе MSExcel, куда были внесены все данные, полученные в ходе проводимого исследования, дальнейшая статистическая обработка которых проводилась с использованием программы IBM «SPSS Statistics Version 21.0» [А. Банержи (2007), С. Н. Лапач и др. (2001), И. М. Михалевич (2012), О. Ю. Реброва (2006)]. Качественные данные представлены как абсолютные и относительные величины. Оценка статистической значимости различий качественных учетных признаков осуществлялась расчетом хи-квадрата Пирсона, в случае значений ожидаемого явления менее 5 использовался точный критерий Фишера [Э. С. Антипенко и др. (2007)]. Нормальность распределения количественных признаков

определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентили: $Me [P_{25}; P_{75}]$. При множественных сравнениях независимых групп применялся критерий Краскела–Уоллиса, для связанных групп - критерий Фридмана. Статистически значимыми считали результаты при значении $p < 0,05$. Попарное сравнение независимых групп осуществляли по критерию Манна–Уитни, сравнение зависимых групп расчётом критерия Уилкоксона. Методом логистической регрессии построена прогностическая модель, эффективность которой определялась путем построения ROC-кривой с последующей оценкой площади под ней [Н. В. Трухачёва (2017)]. Математическая модель логистической регрессии выражает зависимость логарифма шанса (логита) от линейной комбинации факторных переменных:

$$\ln \left(\frac{p}{1-p} \right) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x_1 + \dots)}},$$

где p – вероятность прогнозируемого события, e – математическая константа, b_0 – константа модели, b_1 – коэффициент при предикторной переменной x_1 , показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимых переменных.

Построение логистических регрессионных моделей осуществлялось методом пошагового исключения прогностических факторов с определением набора предикторов, позволивших достичь наилучшего сочетания по оценке квадрата Наделькеркеса (приближения значения R^2 , показывающее долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной), чувствительности и специфичности модели, характеристик, числа и значимости предикторов по критерию Вальда.

Интерпретация параметров логистической регрессии проводилась на основе величины $\exp(b)$: если коэффициент b положительный, то $\exp(b)$ больше 1 и шансы возрастают, если коэффициент отрицательный – шансы снижаются. Проверка значимости модели осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат. При значении $p < 0,05$, гипотеза о незначимости модели отвергалась.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, госпитализированных с ОДСН. Среди 100 пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, было 54 женщины (54%) и 46 мужчин (46%), медиана возраста которых составила 71 (64;81) год. Медиана срока установления диагноза ХСН у данных пациентов составила 3 (2;5) года.

В ходе исследования было выделено две группы, сформированные в зависимости от развития ОПП на основании вышеизложенного критерия. Среди всех пациентов, госпитализированных с клиникой ОДСН, у 21% (n=21) пациентов было выявлено ОПП. Эти пациенты составили группу 1. Пациенты, у которых не выявлено ОПП, составили группу 2 (n=79).

У 100% пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, наблюдалось сочетание гипертонической болезни (ГБ) и ХСН. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) определялась у 92 пациентов (92%), в то время как перенесенный в анамнезе острый инфаркт миокарда (ОИМ) наблюдался у 39 (39%) пациентов. Сахарным диабетом 2 типа страдал 31 пациент (31%). Проанализировав полученные данные, было установлено, что наблюдается тенденция развития ОПП у пациентов более старшего возраста: 78 лет (67,5; 85) против 71 год (63;80), ($p=0,069$). На развитие ОПП не повлияло наличие в анамнезе ИБС, ПИКС и других клинически ассоциированных состояний.

На этапе поступления пациентам был проведен объективный осмотр с оценкой гемодинамики и респираторного статуса, а также проведены инструментальные исследования для оценки тяжести состояния и клинических проявлений ОДСН. При поступлении в приемном отделении по результатам УЗИ плевральных полостей или рентгенографии органов грудной клетки наличие жидкости в плевральных полостях регистрировалось у 73 пациентов (73%), отеки нижних конечностей были у 100 пациентов (100%), а при проведении УЗИ свободная жидкость в брюшной полости определялась у 35 пациентов (35%). По результатам ЭХО-КГ у 34 пациентов (34%) выявлена низкая фракция выброса

левого желудочка (ФВ ЛЖ), у 34 пациентов (34%) промежуточная ФВ ЛЖ и у 32 пациентов (32%) сохраненная ФВ ЛЖ. У 37 пациентов (37%) отмечены явления дыхательной недостаточности в виде снижения сатурации ниже 95%. Нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий на момент поступления зафиксировано у 64 пациентов (64%). Пациенты обеих групп имели схожие показатели, отражающие работу сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а присутствие и тяжесть застойных явлений не влияли на риск развития ОПП. Большинство пациентов с явлениями ОДСН имели одышку, тахикардию, а каждый второй – нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий. Пациенты, поступившие с клиникой ОДСН, чаще всего имели избыточную массу тела или ожирение.

Влияние терапии в условиях стационара на возникновение ОПП у пациентов с ОДСН. Мы оценили влияние различных групп препаратов, применяемых для лечения пациентов с ОДСН в условиях стационара на развитие ОПП, в результате чего было выявлено, что пациенты с нестабильной гемодинамикой в первые сутки при уровне систолического артериального давления менее 90 мм рт.ст. имели более высокие риски развития ОПП. Так, для пациентов, у которых ОПП не развилось, введение инотропных препаратов было необходимо в 1,3% случаев ($n=1$), а пациентам, у которых через 48-72 часа было диагностировано ОПП, в 19% ($n=4$), ($p=0,008$). С одной стороны, непосредственно сама гипотензия, из-за которой проводилась инотропная поддержка, может привести к развитию ОПП, однако нельзя исключать, что эти препараты (дофамин, норадреналин, адреналин), вводимые пациентам, обладают нефротоксичным эффектом или усугубляют централизацию кровообращения, вызывая ишемию почек. Однако при анализе данных СМАД мы не получили достоверных отличий в обеих группах по всем показателям. Можно предположить отсутствие зависимости между развитием ОПП и показателями артериального давления (АД).

Далее мы проанализировали зависимость между применением наиболее часто назначаемых препаратов и их доз и развитием ОПП. За основное значение принималась та доза препарата, которую получал пациент в первые сутки с мо-

мента госпитализации. Аналогичные данные были получены при анализе процентного соотношения.

Таблица № 1. Характеристика медикаментозной терапии в стационаре у пациентов, госпитализированных с ОДСН, в зависимости от развития ОПП

Препараты	Пациенты без ОПП (n=79)	Пациенты с ОПП (n=21)	P
Фуросемид, мг	160 (160;160)	160 (140;160)	0,749
Эналаприл, мг	10 (5;10)	10 (5;10)	0,859
Бисопролол, мг	2,5 (0;5)	2,5 (0;5)	0,418
Метопролол, мг	25 (25;50)	25 (25;50)	0,185
Спиронолактон, мг	50 (50;50)	50 (50;50)	0,726
Аторвастатин, мг	20 (10;40)	20 (20;40)	0,162
Симвастатин, мг	40 (20;40)	20 (20;40)	0,014
Розувастатин, мг	10 (10;20)	10 (10;20)	0,948

В результате анализа полученных данных, мы можем предполагать, что использование большинства применяемых для лечения препаратов не влияет на частоту развития ОПП у пациентов с ОДСН, только применение симвастатина было ассоциировано с уменьшением частоты развития ОПП.

Далее мы провели анализ ассоциации варианта и дозы статина с развитием ОПП. Мы разбили пациентов, принимавших статины, на 3 группы, где первая группа (n=65) принимала аторвастатин или розувастатин, но не принимала симвастатин, вторая группа (n=11) принимала симвастатин в дозе 20 мг и третья группа (n=19) получала максимальную дозу в 40 мг. Затем оценили, как часто развивалось ОПП в каждой группе. В результате чего было выявлено, что применение аторвастатина, розувастатина в любых дозах и симвастатина в дозе 20 мг не влияло на частоту развития ОПП среди больных с ОДСН, тогда как пациенты, принимавшие симвастатин в дозе 40мг, не имели ОПП в первые 72 часа с момента госпитализации (p=0,035).

Анализ лабораторных данных у пациентов, госпитализированных с ОДСН. По результатам оценки гемоглобина, хроническая анемия при поступлении выявлена у 39 пациентов (39%), среди которых у 28 (28%) выявлена анемия легкой степени тяжести, у 7 (7%) – средней степени, у 4 пациентов (4%) диагностирована анемия тяжелой степени. При сравнении обеих групп нами отмечено, что в группе пациентов с ОПП количество эритроцитов, гематокрит и гемоглобин были незначимо ниже. При оценке гликемии, общего белка, общего билирубина, липидного профиля так же не было выявлено статистически значимых различий для обеих групп.

Проведен анализ маркеров воспаления у пациентов с ОДСН и оценена их связь с развитием ОПП.

Таблица № 2. Маркёры воспаления у пациентов, госпитализированных с ОДСН, в зависимости от развития ОПП

Параметр	Пациенты без ОПП (n=79)	Пациенты с ОПП (n=21)	P
СОЭ, мм/час	15 (6;27)	26 (13;40,5)	0,018
СРБ, г/л	7,18 (2,67;14,24)	16,76 (9,49;26,36)	0,003
Фибриноген, г/л	2,99 (2,64;3,66)	2,82(2,16;3,94)	0,711

У пациентов с ОДСН и ОПП СОЭ и СРБ были значимо выше, чем у пациентов с ОДСН без ОПП, что может свидетельствовать о роли воспаления в развитии ОПП у таких пациентов.

При анализе маркёров повреждения миокарда уровень тропонина у пациентов с ОПП был достоверно повышен и составил 0,02 (0,01;0,05) против 0,01 (0;0,02) нг/мл ($p=0,011$), в то время как КФК-МВ имела сходные значения в обеих группах. Известно, что тропонин является более чувствительным маркером повреждения миокарда в сравнении с МВ-КФК, а его небольшое повышение может отражать большую степень перегрузки сердца у пациентов с ОПП.

При оценке функционального состояния почек в первые сутки госпитализации уровень креатинина в группе пациентов без ОПП соответствовал уровню 112,7 (94,3;144,4) мкмоль/л, а в группе с ОПП – 100 (88,85;148,6) мкмоль/л, ($p=0,645$). Через 48-72 часа у пациентов обеих групп выявлены различия уровня креатинина: в группе пациентов без ОПП медиана уровня креатинина составляла 113,8 (90,8;140,6) мкмоль/л, тогда как в группе пациентов с ОПП уровень креатинина вырос до 169,9 (133,35;268,35) мкмоль/л, ($p<0,001$). При оценке таких показателей как мочевины, мочевая кислота, калий и натрий в сыворотке крови различий между группами выявлено не было. Важным моментом здесь можно обозначить тот факт, что уровень креатинина при поступлении не влиял на развитие ОПП.

При поступлении после оценки уровня креатинина и СКФ мы определили, что нормальную функцию почек на момент поступления имело всего 8 пациентов (8%), легкое снижение СКФ наблюдалось у 35 пациентов (35%), умеренное снижение СКФ – у 24 пациента (24%), выраженное – у 25 пациентов (25%), тяжелое снижение СКФ – у 8 пациентов (8%), критического снижения СКФ зафиксировано не было. По результатам анализа СКФ не оказывала влияния на частоту развития ОПП.

При исследовании общего анализа мочи обнаружено, что в группе пациентов с ОПП в 40% ($n=8$) случаев присутствовала лейкоцитурия, а у пациентов без ОПП лейкоцитурия определялась в 13,9% случаев ($n=11$), ($p=0,008$). Медиана протеинурии в обеих группах была одинаковой 0,1 г/л (0;0,2), ($p=0,855$) и наблюдалась низкая плотность мочи, медиана которой составляла 1007, обусловленная активным применением диуретиков ($p=0,530$). Таким образом, мы можем предполагать связь между наличием хронической латентной инфекции мочевыводящих путей и развитием ОПП.

Была проведена оценка функции почек на 7 день госпитализации у 19 пациентов (90,5%), перенесших ОПП, так как 2 пациента (9,5%) умерли на 4 и 6 сутки госпитализации.

По результатам наблюдения нами было определено, что функция почек начала восстанавливаться на 7 день госпитализации у 11 пациентов (58%) и у 8 пациентов (42%) восстановления функции почек не произошло. Таким образом, почти у каждого второго пациента с ОДСН после перенесенного ОПП на 7 сутки не наблюдалось восстановления функции почек.

Далее мы провели анализ связи восстановления/невосстановления функции почек на 7 день госпитализации и неблагоприятных исходов у пациентов с ОДСН и ОПП. В результате данного анализа было выявлено, что отсутствие снижения креатинина на 7 сутки после развития ОПП ассоциировано с увеличением риска смерти в стационаре (относительный риск (ОР) 2,8; (95% ДИ: 1,10-7,14), $p = 0,046$).

Исходы госпитализации у пациентов с ОДСН. Мы оценили исходы госпитализации у пациентов, доставленных в стационар по поводу ОДСН. За неблагоприятный исход мы принимали смерть в стационаре, смерть в течение года по любым причинам и повторную госпитализацию в течение года по поводу ОДСН. Среди 100 пациентов неблагоприятный исход наступил у 45 пациентов (45%). За период стационарного лечения летальный исход наступил среди 13 пациентов (13%). Повторная госпитализация в течение года по поводу ОДСН зафиксирована у 16 пациентов (15%), среди них далее у 5 пациентов наступила смерть в течение года по любым причинам с момента включения в исследование. Общее число летальных исходов с момента выписки после первой госпитализации зафиксировано среди 21 пациента (21%). Кроме того, у пациентов с ОПП медиана продолжительности госпитализации была больше: 12 (9;14,5) против 10 (8;14), а также пациенты с ОПП чаще нуждались в помощи, оказываемой в условиях реанимационного отделения ($p=0,044$). Среднее количество дней, проведенное в отделении реанимации для пациентов с ОПП, составило 7,7 дней, тогда как для пациентов без ОПП - 3,8 дней, что говорит о том, что продолжительность пребывания в отделении реанимации у пациентов с ОПП в 2 раза дольше. Таким образом, для пациентов с ОПП экономические затраты были более значимы. По данным КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича» средняя стоимость лечения

пациента с застойной сердечной недостаточностью составила 42420 рублей, тогда как для пациента с застойной сердечной недостаточностью и ОПП 78000 рублей.

Далее мы проанализировали различные исходы госпитализации в зависимости от ОПП.

Таблица № 3. Неблагоприятные исходы среди пациентов с ОДСН в зависимости от ОПП

Параметр	Пациенты без ОПП (n=79)	Пациенты с ОПП (n=21)	P
Смерть в стационаре, n (%)	6 (7,6)	7 (33,3)	0,002
Повторная госпитализация в течение года, n (%)	14 (17,7)	2 (9,5)	0,362
Смерть по любым причинам в течение года, n (%)	17 (21,5)	4 (19)	0,804

Отмечено, что ОПП в стационаре имела статистически значимую связь с увеличением летальности (ОР 4,4; (95% ДИ: 1,65-11,67), $p = 0,002$), и госпитализация каждого третьего пациента с ОПП заканчивалась летальным исходом, в то же время, разрешившееся ОПП в будущем не увеличивало риск повторной госпитализации в течение года по поводу ОДСН и не влияло на смерть по любым причинам в течение года.

Математическая модель по методу логистической регрессии для определения вероятности развития ОПП. Для прогнозирования возникновения ОПП использовался метод множественного логистического регрессионного анализа. Факт наличия ОПП закодирован 1, а ее отсутствие 0.

Среди исследуемых пациентов в качестве возможных предикторов, имеющих тенденцию либо значимую корреляцию с ОПП, оценивались следующие категориальные и количественные переменные: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), СОЭ, СРБ, тропонин, патологическое количество лейкоцитов в моче, применение инотропной поддержки.

Предикторы, включенные в уравнение, прошли проверку на коллинеарность и автокорреляцию. Уравнение логистической регрессии было значимо на всех шагах оптимизации модели. Критерий Нэйджелкерка незначительно отличался с 1 по 5 шаг на 4,9%.

Наиболее высокий общий коэффициент отмечался на 3 и 5 шаге, при этом на 5 шаге показатель чувствительности был выше, чем на 4 (94,8% против 93,5 процента).

Наилучшие значения уровней значимости и сочетания набора предикторов отмечались на 5 шаге построения модели логистической регрессии для ОПП. На 5 шаге выбыл предиктор пол, который не имел статистической значимости на этапе корреляционного анализа и тропонин, который, в первую очередь, является маркером повреждения именно миокарда, в отличие от СОЭ, которая отражает результат суммы воспалительных процессов в организме.

Таблица № 4. Переменные в уравнении

Шаги	Предикторы	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Знач.	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP(В)	
							Нижняя	Верхняя
1а	Возраст	0,062	0,035	3,152	0,076	1,064	0,994	1,140
	Пол	0,418	0,673	0,386	0,534	1,519	0,406	5,680
	ИМТ, кг/м ²	0,004	0,047	0,006	0,936	1,004	0,915	1,101
	СОЭ, мм/час	0,036	0,023	2,411	0,121	1,037	0,991	1,085

Шаг	Предикторы	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Знач.	Exp (B)	95% доверительный интервал для EXP(B)	
	СРБ, г/л	0,005	0,015	0,103	0,748	1,005	0,976	1,034
	Тропонин, нг/мл	3,954	4,496	0,774	0,379	52,146	0,008	349852,803
	Лейкоциты в моче	1,818	0,687	7,010	0,008	6,162	1,604	23,673
	Инотропная поддержка	2,497	1,319	3,582	0,058	12,142	0,915	161,130
	Константа	-7,854	3,727	4,441	0,035	0,000		
2а	Возраст	0,061	0,032	3,722	0,054	1,063	0,999	1,131
	Пол	0,411	0,668	0,379	0,538	1,509	0,407	5,591
	СОЭ, мм/час	0,036	0,023	2,475	0,116	1,037	0,991	1,085
	СРБ, г/л	0,005	0,015	0,099	0,753	1,005	0,976	1,034
	Тропонин, нг/мл	3,928	4,481	0,768	0,381	50,785	0,008	330823,695
	Лейкоциты в моче	1,819	0,686	7,022	0,008	6,165	1,606	23,670
	Инотропная поддержка	2,504	1,316	3,621	0,057	12,232	0,928	161,293
	Константа	-7,646	2,662	8,248	0,004	0,000		
3а	Возраст	0,060	0,031	3,651	0,056	1,062	0,998	1,129
	Пол	0,397	0,664	0,358	0,550	1,488	0,405	5,469
	СОЭ, мм/час	0,039	0,021	3,538	0,060	1,040	0,998	1,083
	Тропонин, нг/мл	3,826	4,481	0,729	0,393	45,888	0,007	298992,870
	Лейкоциты в моче	1,817	0,685	7,038	0,008	6,153	1,607	23,557

Ш а г "	Предикторы	В	Среднеквад- ратичная ошибка	Вальд	Знач.	Exp (В)	95% довери- тельный интервал для EXP(В)	
	Инотропная поддержка	2,559	1,306	3,841	0,050	12,92 5	1,000	167,069
	Константа	- 7,547	2,634	8,212	0,004	0,001		
4а	Возраст	0,055	0,029	3,427	0,064	1,056	0,997	1,119
	СОЭ, мм/час	0,038	0,021	3,432	0,064	1,039	0,998	1,082
	Тропонин, нг/мл	3,644	4,486	0,660	0,417	38,25 7	0,006	252059, 128
	Лейкоциты в моче	1,702	0,654	6,780	0,009	5,488	1,523	19,766
	Инотропная поддержка	2,750	1,279	4,622	0,032	15,63 5	1,275	191,764
	Константа	- 6,950	2,379	8,533	0,003	0,001		
5а	Возраст	0,055	0,029	3,505	0,061	1,057	0,997	1,119
	СОЭ, мм/час	0,042	0,020	4,366	0,037	1,043	1,003	1,085
	Лейкоциты в моче	1,745	0,651	7,189	0,007	5,726	1,599	20,507
	Инотропная поддержка	2,900	1,252	5,364	0,021	18,17 1	1,562	211,428
	Константа	- 6,996	2,376	8,666	0,003	0,001		

Для прогнозирования меры детерминации ОПП, на 5 шаге, получена логистическая регрессионная модель, выраженная следующим уравнением:

$$\ln\left(\frac{P}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + e^{(-6,99+2,90*B_1+1,75*B_2+0,042*B_3+0,055*B_4)}}$$

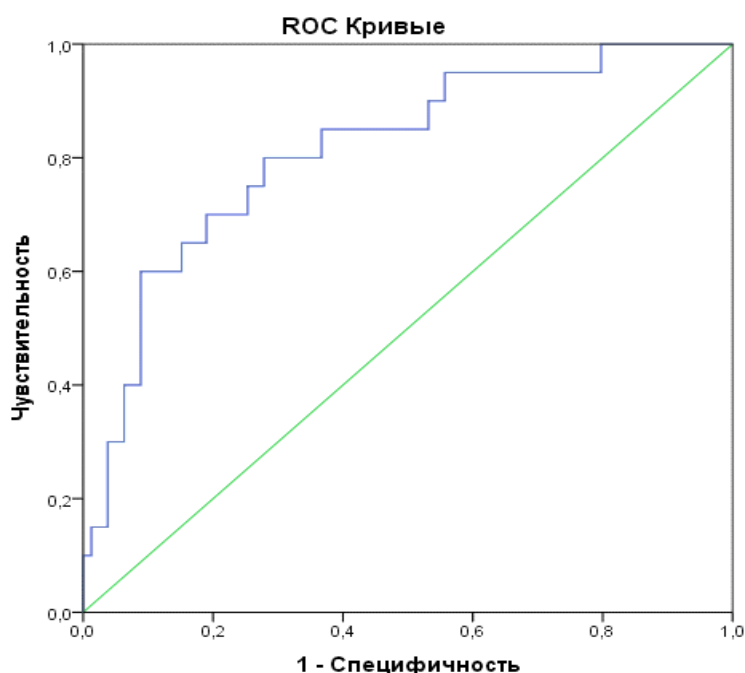


Рисунок № 2. ROC кривая для ОПП

Для представленной ROC-кривой оптимальной точкой отсечения являются показатель чувствительности, равный 0,948 (94,8%), и показатель 1-специфичности 0,3 (специфичность 30%). Площадь под кривой (рис. 2), равная 0,813, говорит об очень хорошем качестве модели.

Согласно результатам нашего исследования, представлена инновационная методика оценки риска развития ОПП. Эта математическая модель пригодна для прогнозирования развития ОПП.

Данная логистическая регрессионная модель рекомендуется как дополнительный метод оценки риска развития ОПП.

ВЫВОДЫ

1. У 21% пациентов, госпитализируемых с ОДСН, возникает ОПП, что увеличивает стоимость лечения в 1,8 раза.
2. Тенденция к восстановлению функции почек после перенесенного ОПП в пределах стационарного этапа наблюдается только у 58% больных, госпитализированных с ОДСН.
3. Возраст, ускоренная СОЭ, лейкоцитурия, введение положительных инотропных препаратов в первые сутки госпитализации являются

предикторами развития ОПП у пациентов с ОДСН и помогают оценить вероятность возникновения ОПП в условиях стационара в кратчайшие сроки.

4. Развитие ОПП у пациентов с ОДСН увеличивает продолжительность госпитализации в реанимационном отделении в 2 раза, увеличивает риск летального исхода в период стационарного лечения в 4,4 раза и не оказывает влияния на риск повторной госпитализации по поводу ОДСН и смерти в течение года по любым причинам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для прогнозирования развития ОПП у пациентов с ОДСН разработана формула, в которую необходимо включать такие показатели, как: возраст, СОЭ, лейкоцитурию, оказание инотропной поддержки в первые сутки госпитализации. Благодаря использованию этой формулы, пациентам с высоким риском развития ОПП будут проводиться ранние меры профилактики ОПП у пациентов с ОДСН, что может сопровождаться снижением смертности в условиях стационара, а также снижением экономических расходов здравоохранения.

Нами было разработано и опубликовано учебно-методическое пособие, включающее в себя вопросы организации и проведения группового консультирования с целью профилактики развития ОДСН у пациентов с ХСН. Данное пособие используется среди врачей и средних медицинских работников, оказывающих первичную медико-санитарную помощь взрослому населению: отделений и кабинетов медицинской профилактики, центров здоровья, участковых терапевтов, врачей общей практики, медицинских сестер участковых и общей практики, фельдшеров ФАПов города Красноярска и Красноярского края.

Список опубликованных работ по теме диссертации

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности и почечная дисфункция. Диагностика, лечение / Глизер С.Л., Штегман О.А., Петрова М.М. // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – Т. 35, №2. – С.35-43.

2. Биомаркеры в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью и почечным повреждением / Глизер С.Л., Штегман О.А., Петрова М.М. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т.10, №13. – С.65-71.

3. Предикторы возникновения острого почечного повреждения у больных, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью / Глизер С.Л., Штегман О.А., Петрова М.М., Шульмин А.В. // Забайкальский медицинский вестник. – 2022. – №3. – С. 36-43.

Научные статьи и тезисы

4. Изучение динамики артериального давления у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в первые сутки с момента госпитализации / Глизер С.Л., Штегман О.А., Петрова М.М. // Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2020: тезисы докл. Междунаро. Конф. (Москва, 14-15 окт. 2020г.). – Москва, 2020. – С.36-37.

5. Динамика артериального давления больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью / Глизер С.Л., Штегман О.А., Петрова М.М. // Российский национальный конгресс кардиологов 2021: тез. докл. Всерос. Нац. Конгресс (Санкт-Петербург, 21-23 октября 2021г.). – Санкт-Петербург, 2021. – С.631.

Список употребляемых сокращений

АД – артериальное давление

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ – доверительный интервал

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОПП – острое повреждение почек

ОР – относительный риск

ОСН – острая сердечная недостаточность

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СН – сердечная недостаточность

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность