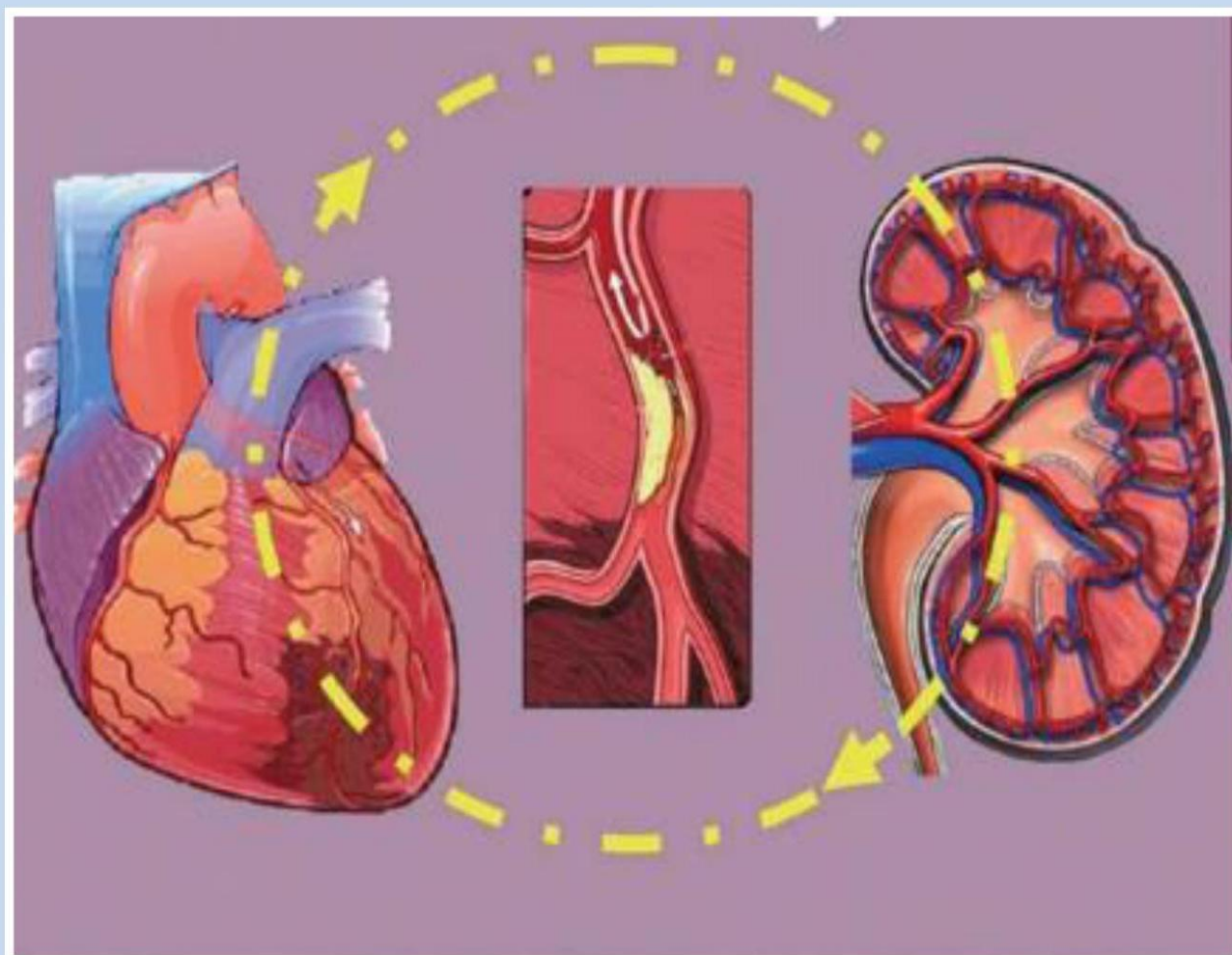


Б.Г. ИСКЕНДЕРОВ

# **КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ**

## **у кардиологических больных**



ИСКЕНДЕРОВ Б. Г.

**КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ**  
*у кардиологических больных*

*Монография*

Пенза 2014

УДК 616.132.2–89:86-06

ББК 54.1

И 86

Издание рекомендовано Ученым Советом ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России (протокол № 10 от 25.11.2014 г.).

Искендеров Б. Г. – профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики Пензенского института усовершенствования врачей, д.м.н., профессор

**И 86. Кардиоренальный синдром у кардиологических больных**  
Монография. – Пенза, 2014. – 180 с.: ил.

В монографии подробно изложены актуальные вопросы кардиоренальных взаимоотношений с позиций современных представлений о кардиоренальном континууме, общности факторов риска и патогенетических механизмов, а также прогностической роли ренальной и кардиальной патологии. При этом особое внимание уделено изучению взаимосвязей острого повреждения почек и хронической болезни почек с кардиоваскулярными событиями, в том числе у больных, находящихся на заместительной почечной терапии.

Монография предназначена кардиологам, нефрологам, терапевтам и слушателям курсов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, а также специалистам в области кардионефрологии.

*"Медицина часто утешает,  
иногда облегчает,  
редко исцеляет."*  
**Гиппократ**

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Современная кардиология и нефрология между собой тесно интегрированы по вопросам, связанным с общими факторами риска заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы, универсальными патогенетическими механизмами, взаимоотягощающим прогнозом и взаимосвязанной терапевтической стратегией нефро- и кардиопротекции. Численность пациентов с коморбидными кардиоваскулярными и ренальными поражениями имеет устойчивую тенденцию к росту в мире. Этому способствует старение населения планеты, совершенствование диагностических методов, введение «новых понятий» о кардиоренальном синдроме, кардиоренальном континууме, остром повреждении почек, хронической болезни почек, внедрение риск-стратификации нефрологических пациентов и т.д.

Все это свидетельствует о появлении новой междисциплинарной области науки как кардионефрология. В связи с этим первичность заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы носит условный характер (кардиоренальный или ренокардиальный синдром), так как поражение одного органа приводит к необходимости применения превентивных и терапевтических мер относительно другого органа. Этим обстоятельством объясняется выбор названия книги «Кардиоренальный синдром у кардиологических больных», подчеркивая, что в большинстве случаев инициирующим фактором почечной дисфункции являются сердечно-сосудистые заболевания.

Исходя из чрезвычайной важности раннего выявления кардиоренального синдрома, актуальным и эффективным является мониторинг так называемых доклинических (субклинических) и донозологических проявлений кардиоренальных нарушений на этапе факторов риска и первичная профилактика другого «уязвимого» органа.

Огромные гуманитарные потери, фармакоэкономические расходы и социальные проблемы, связанные с реабилитацией пациентов с сочетанной кардиоренальной патологией, являются призывом к активной позиции врачей и пациентов. Залогом будущего успеха должна стать организация совместной и синхронизированной работы кардиологов, нефрологов, эндокринологов и, особенно, врачей терапевтов.

В данной монографии автором подробно изложены некоторые аспекты кардиоренального синдрома, которые в последнее время интенсивно изучаются, в частности, кардиоренальные взаимоотношения у пациентов с острым коронарным синдромом и острым инфарктом миокарда, в том числе после применения хирургической реваскуляризации миокарда.

Надеюсь, что наш скромный труд будет способствовать популяризации знаний врачей широкого профиля по вопросам выявления, диагностики, лечения и профилактики коморбидных кардиоренальных взаимоотношений, направленных к повышению качества жизни и выживаемости пациентов.

## Список сокращений

|      |                                                        |
|------|--------------------------------------------------------|
| АГ   | – артериальная гипертензия                             |
| АКШ  | – аортокоронарное шунтирование                         |
| ГД   | – гемодиализ                                           |
| ГЛЖ  | – гипертрофия левого желудочка                         |
| ИБС  | – ишемическая болезнь сердца                           |
| ЗПТ  | – заместительная почечная терапия                      |
| КИН  | – контраст-индуцированная нефропатия                   |
| КРС  | – кардиоренальный синдром                              |
| КТО  | – кардиоторакальное отношение                          |
| МС   | – метаболический синдром                               |
| ОИМ  | – острый инфаркт миокарда                              |
| ОКС  | – острый коронарный синдром                            |
| ОПН  | – острая почечная недостаточность                      |
| ОР   | – относительный риск                                   |
| ОПП  | – острое повреждение почек                             |
| ОСН  | – острая сердечная недостаточность                     |
| ПД   | – перитонеальный диализ                                |
| РКВ  | – рентгеноконтрастное вещество                         |
| СКФ  | – скорость клубочковой фильтрации                      |
| СД   | – сахарный диабет                                      |
| ТЛТ  | – тромболитическая терапия                             |
| ХСН  | – хроническая сердечная недостаточность                |
| ХБП  | – хроническая болезнь почек                            |
| ХПН  | – хроническая почечная недостаточность                 |
| ЧКВ  | – чрескожное коронарное вмешательство                  |
| ЧПИА | – частотный порог индуцирования аритмии                |
| ФК   | – функциональный класс                                 |
| ФП   | – фибрилляция предсердий                               |
| KIM  | – молекула повреждения почек                           |
| NGAL | – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов |
| sCr  | – концентрация креатинина сыворотки                    |

## Раздел 1. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК: ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ

Острое повреждение почки – ОПП (Acute kidney injury – AKI) характеризуется внезапным ухудшением почечной функции, происходящей в течение от нескольких часов до нескольких дней [Mehta R.L. et al., 2007; Akcaу A. et al., 2010]. Британская нефрологическая ассоциация определяет ОПП как состояние, характеризующееся быстрым снижением функции почек, приводящее к невозможности поддерживать водный, электролитный и кислотно-щелочной гомеостаз (UK Renal Association, 2011).

Диагноз ОПП в настоящее время ставится на основе присутствия увеличенного sCr и/или уровня мочевины крови и/или уменьшенной продукции мочи, несмотря на их известные ограничения [Van Biesen W. et al., 2006]. Следует отметить, что изменения уровней мочевины и sCr могут быть следствием не только поражения почек, но также как нормальная ответная реакция почек при внеклеточном истощении объема (гиповолемии) или уменьшении почечного кровотока. Недавно возникшие изменения в диагнозе ОПП включают [Bellomo R. et al., 2007]: 1) использование RIFLE-критерии [R-renal risk, I-injury, F-failure, L-loss of kidney function, E-end stage kidney disease (ESKD)] и AKIN-критерии (Acute Kidney Injury Network); 2) использование биомаркеров ОПП.

### 1.1. Этиология острого повреждения почек

Установлено, что ОПП является многофакторным явлением, первично обусловленным почечной дисфункцией и усиливающимся под влиянием многих различных факторов [Mehta R.L. et al., 2007]. Например, нейрогуморальные факторы, такие как норэпинефрин, ренин-ангиотензиновая система, вазопрессин и эндотелин могут вызвать поражение почек и снижение его функции, которое, в свою очередь, может способствовать развитию постинфарктного ремоделирования левого желудочка [Forman D.E. et al., 2004; Jose P. et al., 2006]. Кроме того, гиповолемия, использование РКВ и

интервенционных видов лечения [Marenzi G. et al., 2006], таких препаратов как диуретики, ИАПФ или БРА способно вызвать обратимую почечную дисфункцию [Mann J.F. et al., 2001; Shlipak M.G. et al., 2002; Worley S. et al., 2005].

Причины ОПП делятся на преренальные, ренальные (паренхиматозные) и постренальные факторы (заболевания). Подход к выявлению причин ОПП включает тщательный анализ анамнеза (истории болезни), физикальное обследование и анализ мочи. Показано, что ренальное и преренальное ОПП чаще диагностируется у госпитализированных больных, а преренальное ОПП – у амбулаторных больных (в 61% случаев) (рис. 1).

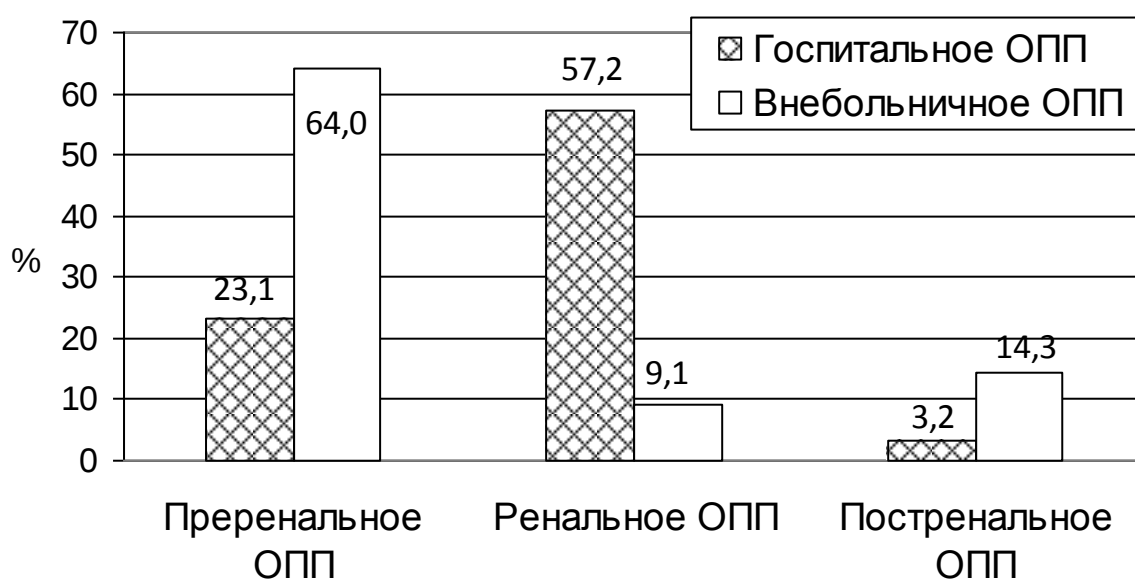


Рис. 1. Частота различных вариантов ОПП у стационарных пациентов [по J. Kaufman et al., 1991]

Преренальные причины ОПП выделяют на 4 группы: гиповолемия, снижение сердечной деятельности, системная вазодилатация и повышение почечного сосудистого сопротивления. Основные клинические состояния, при которых развивается *гиповолемия* являются: кровотечение; гастроинтестинальные потери жидкости (диарея, рвота); ренальные потери жидкости (повышенный диурез); ожоги, перитонит, травма мышц.

*Кардиоваскулярными причинами ОПП* являются: застойная ХСН, кардиогенный шок, острый инфаркт миокарда, тампонада сердца,

массивная легочная эмболия, кардиохирургические вмешательства, в том числе при использовании РКВ, то есть при КИН и т.д. *Системная вазодилатация*, приводящая к относительной гиповолемии и снижению почечного кровотока, имеет место при использовании гипотензивных препаратов; наличии грамотрицательной bacteriemia; анафилактической реакции; циррозе печени. Повышение *внутрипочечного сосудистого сопротивления* наблюдается во время анестезии и хирургических вмешательств, у больных с гепаторенальным синдромом, при использовании ингибиторов простагландина (НПВП) и ренальных вазоконстрикторов (циклоспорина).

Преренальное ОПП диагностируется при наличии 4 критериев:

1. острое повышение мочевины или sCr;
2. наличие причин гипоперфузии почек;
3. образование легкого осадка в моче при отсутствии клеток или их частиц или селективная экскреция натрия менее чем на 1%;
4. восстановление (нормализация) почечной функции в течение 24-48 часов после коррекции гипоперфузии почек.

**Ренальные (интратренальные) причины ОПП:**

*Сосудистые поражения* – билатеральный стеноз почечных артерий; билатеральный тромбоз почечных вен; прижатие васкулиты; атероэмболическая болезнь; гемолитический уремический синдром; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; почечные кризы склеродермии; злокачественная АГ; синдром HeLLP и др.

*Гломерулярные поражения* – гломерулонефриты (ГН); синдром Гудпасчера; волчаночный ГН; инфекционный эндокардит; иммуноглоблин-А нефропатия; пурпура Геноха-Шёнлейна; криоглобулинемия, гломерулосклероз Вегенера; узелковый периартериит; идиопатический ГН.

*Интерстициальные поражения* – острый аллергический интерстициальный нефрит; интерстициальные нефриты, связанные с инфекцией (саркаидоз, туберкулез, тиф, дифтерия, токсоплазмоз и др.); лекарства (антибиотики, диуретики, НПВП, противосудорожные препараты, аллопуринол); острая мочекишечная нефропатия (например, лизис опухоли); гиперкалиемия; меламина интоксикация; острый

тубулярный некроз; ишемия почек (в 50% случаев); геморрагии; грамотрицательная бактериемия; панкреатит; беременность; нефротоксические вещества (в 35% случаев) – йодсодержащие контрастные вещества, антифриз, органические растворители, анестетики, острая фосфатная нефропатия, миоглобулин при рабдомиолизе, эндогенные токсины, несовместимая гемотрансфузия.

Постренальное ОПП может возникнуть при наличии причин, затрудняющих отток мочи: камни, закупорка кристаллами сульфаниламидов и мочевой кислоты, сгустками крови, опухолевой тканью, а также инфравезикальная обструкция при клапанах шейки мочевого пузыря. Следует также выделить острую уратную нефропатию на фоне применения интенсивной химиотерапии при диссеминированных злокачественных заболеваниях, острой лейкемии и лимфомах. Такое осложнение следует предвидеть и, по возможности, предотвращать с помощью аллопуринола и инфузионных программ терапии.

В генезе острой олигурии на фоне обструктивной уропатии важная роль принадлежит нарушению уродинамики, повышению внутрилоханочного и внутриканальцевого давления. Возрастающее внутриканальцевое давление передается на капилляры клубочка и приводит к уменьшению клубочковой фильтрации. Вторичный пиелонефрит усугубляет функциональные расстройства и может быть причиной декомпенсации. Как правило, после устранения препятствия на пути оттока мочи состояние быстро нормализуется.

Среди госпитализированных больных, находящихся вне палаты интенсивной терапии, выявляются следующие причины ОПП (J Clin Prac Nephrol. 2006; 2: 364-77): острый канальцевый некроз – 38%; преренальное ОПП – 28%; ОПП на фоне ХБП – 15%; обструктивное ОПП – 15%; острый ГН – 4%; острый интерстициальный нефрит – 3%; острый атеротромбоз почечных артерий – 2% и другие – 8%.

В заключении следует отметить, что ОПП является наднозологическим понятием и нередко встречается у кардиологических больных, в том числе после проведения кардиохирургических вмешательств, и значительно ухудшает прогноз в отношении сердечно-сосудистых осложнений и прогноза жизни.

## 1.2. Диагностика ОПП

Маркерами поражений (заболеваний) почек являются:

- ✓ Изменения в биохимическом анализе крови (креатинин, мочевины, электролитные нарушения и т.д.);
- ✓ Изменения СКФ;
- ✓ Изменения в анализах мочи (МАУ, альбуминурия, протеинурия, лейкоцитурия);
- ✓ Изменения структуры почек (УЗИ, рентгенологические, радиоизотопные методы визуализации);
- ✓ Изменения биомаркеров поражений почек (цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов – NGAL, молекула повреждений почек – KIM и др.).

***Креатинин – традиционный лабораторный маркер для определения СКФ.***

Традиционно ХБП диагностируют согласно ухудшению гломерулярных функций, определяемых с помощью расчетной СКФ путем измерения sCr или клиренса креатинина и расчета значений СКФ по специальным формулам.

Несмотря на то, что определение sCr широко используется для оценки функционального состояния почек, однако он не является идеальным маркером почечной функции по нескольким причинам. Во-первых, sCr подвергается тубулярной секреции в мочевом пространстве. Во-вторых, уровни sCr могут значительно различаться в зависимости от большого количества непочечных факторов, включая возраст, пол, мышечная масса и статус гидратации. В-третьих, sCr является относительно поздним маркером повреждения почки, и до 50% почечной функции могут быть потеряны до повышения sCr. Кроме того, уровень sCr не точно отражает почечную функцию, пока устойчивое состояние не будет достигнуто спустя 2-3 дня после ОПП, и может меняться под влиянием заместительной почечной терапии (ЗПТ), то есть уровень sCr инерционен. И последнее, методы измерения sCr, некоторые вещества и лекарства (кетоны, плазменные белки, цефалоспорины) также могут вмешиваться в результаты лабораторных измерений sCr.

*«Слепой диапазон» сывороточного креатинина:*

- 1) в диапазоне СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> нет пропорциональности между повышением sCr и снижением СКФ;
- 2) в этом диапазоне sCr дает ложноотрицательные результаты и не указывает на начало развития ренальной патологии;
- 3) повышение sCr начинается только после снижения СКФ  $\geq$  50%. Ранних стадий снижения СКФ креатинин «не видит».

Учитывая вышеупомянутые недостатки определения sCr, как мера падения почечной функции, в последние годы чаще прибегают к применению более чувствительных методов определения ОПП, которые должны рассматриваться при оценке результатов рандомизированных КИ [Wagener G. et al., 2006]. В настоящее время изучается роль нескольких новых биомаркеров у пациентов с ОПП. Самыми многообещающими ранними биомаркерами ОПП являются: интерлейкин-18 (ИЛ-18), цистатин С, NGAL, молекула повреждения почек-1 (KIM-1). Кроме этих биомаркеров ОПП, иногда используются другие биомаркеры: нетрин-1, тубулярные ферменты, ИЛ-6 и ИЛ-8, кислотнoсвязанные жирные белки.

Известно, что **ИЛ-18** является не только одним из факторов, участвующих в патогенезе ОПП, но также биомаркером для ранней диагностики ОПП [Parikh C.R. et al., 2006]. Установлено увеличение содержания ИЛ-18 в моче у пациентов с ОПП по сравнению с другими заболеваниями почек, а также у пациентов с трансплантированной почкой с отсроченной ее функцией. Выявлено, что увеличение ИЛ-18 на 48 часов опережает 50%-ое увеличение sCr у критических пациентов с острым дыхательным дистрессом [Chronopoulos A. et al., 2010]. Увеличение ИЛ-18 также отмечено у детей с ОПП, развившимся после операции с применением искусственного кровообращения (ИК), и у пожилых пациентов с КИН [Han W.K. et al., 2009].

**Цистатин С** – белок из семейства цистатин-ингибирующей протеиназы и в отличие от креатинина, который образуется из мышечной ткани, относительно стабильно синтезируется нуклеотидными клетками. Цистатин С свободно фильтруется в

почечных клубочках, затем реабсорбируется и метаболизируется в проксимальных почечных канальцах. Цистатин С является ранним и чувствительным маркером ОПП и более точно отражает СКФ, чем sCr, особенно при КИН, циррозе печени, у тяжелобольных взрослых и детей [Herget-Rosenthal S. et al., 2004; Westhuyzen J., 2006]. По сравнению с sCr концентрация цистатина С в крови мало зависит от возраста, пола, веса тела, и пищи, и поэтому более точно предсказывает падение почечной функции.

Недавние исследования показали, что уровень цистатина С так же как sCr, остаточный азот в крови и объем диуреза может предсказывать потребность в диализе и госпитальную летальность у пациентов с ОПП [Koynner J.L. et al., 2008]. Следует отметить, что концентрация цистатина С сыворотки может увеличиться и под влиянием других факторов, в частности при дисфункции щитовидной железы и лечении глюкокортикоидами.

В исследовании R. Briguori et al. (2010) у 410 пациентов с предшествующей ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), подвергнутых к вмешательствам на коронарных и/или периферических артериях с использованием РКВ, увеличение цистатина С в сыворотке более чем на 10% от исходного уровня в течение 24 часов после процедуры было более ценным признаком для раннего выявления пациентов с высоким риском развития КИН. Также установлено, что увеличение в сыворотке цистатина С более чем на 10% является независимым предиктором смертности от всех причин или требования для постоянного диализа в течение года. Также при апостериорном анализе результатов исследования CARE (Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients) изучение вероятности развития КИН после применения РКВ показало, что по мере увеличения уровня цистатина С увеличивается количество неблагоприятных событий.

**Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов** (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) или липокалин-2 накапливается в кортикальных трубочках почек, крови и в моче после нефротоксических и ишемических поражений почек, и является биомаркером ОПП [Mishra J. et al., 2003; Haase M. et al., 2009]. Показано, что при повреждении почечных канальцев уже через 2 часа происходит повышение уровня сывороточного NGAL (s-NGAL) в

7-16 раз, мочевого фракции NGAL (u-NGAL) – в 25-1000 раз. В результате развития ОПП:

1. повышается синтез NGAL в печени, легких, нейтрофилах, макрофагах и других клетках иммунной системы;
2. в сыворотке повышаются уровни s-NGAL;
3. в дистальных частях нефрона в течение нескольких часов после их повреждения происходит локальный массовый синтез NGAL de novo и u-NGAL, которые оказывают:
  - антиинфекционное бактериостатическое действие на дистальный урогенитальный тракт;
  - стимулирует выживание и пролиферацию поврежденных клеток в дистальном сегменте, в особенности, эпителиальных клеток, подвергающихся апоптозу при ишемическом ОПП.

В рамках КИ изучение NGAL как маркера почечной функции после селективного зондирования сердца и ангиографии у детей с врожденной патологией сердца показало, что NGAL позволяет рано (в пределах двух часов после воздействия РКВ) диагностировать повреждение почек [Mishra J. et al., 2005]. Однако, учитывая то, что уровень NGAL может увеличиваться и в некоторых воспалительных состояниях, роль NGAL как маркера ОПП должна быть уточнена в будущих КИ. Основными показаниями к измерению NGAL являются:

- ✓ пациенты отделений неотложной и интенсивной терапии;
- ✓ тяжелые ренальные повреждения при трансплантации органов;
- ✓ хирургические вмешательства с применением ИК;
- ✓ применение нефротоксичных контрастных веществ.

Другие биомаркеры также имеют потенциальные возможности в диагностике ОПП. **Молекула повреждения почки (KIM)** – трансмембранный адгезивный белок 1 типа, экспрессия (выделение) которого регулируется клетками проксимальных почечных канальцев в ответ на ишемию [Vaidya V.S. et al., 2006]. Растворимая форма этого белка может быть обнаружена в моче у пациентов, страдающих ОПП. У пациентов, подвергнутых коронарной ангиографии, были обнаружены повышенные уровни альфа-глутатиона S-трансферазы ( $\alpha$ GST) мочи при отсутствии повышения sCr.

### 1.3. Классификационные системы ОПП: критерии RIFLE и AKIN

Незначительные увеличения sCr у госпитализированных пациентов ассоциируются с существенной заболеваемостью и смертностью [Waikar S.S. et al., 2008]. Инициативная группа по улучшению качества острого диализа разработала консенсус в отношении диагноза и классификации ОПП, основанного на увеличении sCr и уменьшении клубочковой фильтрации или снижении образования мочи, так называемые критерии RIFLE. Позже критерии RIFLE были модифицированы на систему AKIN (табл. 1).

Таблица 1.

Критерии RIFLE и AKIN для диагностики ОПП

| <b>Критерии RIFLE (в течение 7 дней)</b>  |                                                                                                                                                       |                                                       |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Класс                                     | Показатели sCr и СКФ                                                                                                                                  | Объем (темп) диуреза                                  |
| R-Risk                                    | Повышение sCr $\times 1,5$ или снижение СКФ более чем на 25%                                                                                          | $<0,5$ мл/кг/час $\times > 6$ ч                       |
| I-Injury                                  | Повышение sCr $\times 2$ или снижение СКФ более чем на 50%                                                                                            | $<0,5$ мл/кг/час $\times > 12$ ч                      |
| F-Failure                                 | Повышение sCr $\times 3$ или снижение СКФ $> 75\%$ или sCr $> 4$ мг/дл ( $> 354$ мкмоль/л) с быстрым нарастанием sCr $> 0,5$ мг/дл ( $> 44$ мкмоль/л) | $<0,3$ мл/кг/час $\times > 24$ ч или анурия $> 12$ ч  |
| L-Loss                                    | Персистирующая ОПН = полной потери функции почек $> 4$ недель                                                                                         |                                                       |
| E-ESKD                                    | Терминальная почечная недостаточность (ESKD) $> 3$ мес.                                                                                               |                                                       |
| <b>Критерии AKIN (в течение 48 часов)</b> |                                                                                                                                                       |                                                       |
| Стадия                                    | Показатели sCr и СКФ                                                                                                                                  | Объем (темп) диуреза                                  |
| 1                                         | повышение sCr $\geq 0,3$ мг/дл (26 мкмоль/л) или в 1,5-2 раза                                                                                         | $< 0,5$ мл/кг/час в течение более чем 6 ч             |
| 2                                         | повышение sCr $\times 2-3$                                                                                                                            | $< 0,5$ мл/кг/час $\times > 12$ ч                     |
| 3                                         | повышение sCr $\times 3$ или $> 4$ мг/дл ( $> 354$ мкмоль/л) с быстрым нарастанием $> 0,5$ мг/дл или ( $> 44$ мкмоль/л)                               | $< 0,3$ мл/кг/час $\times > 24$ ч или анурия $> 12$ ч |

Критерии идентичны в первых трех стадиях с RIFLE-критериями, за исключением более короткого периода времени ОПП (в течение 48 часов) и более низкого порога увеличения sCr (более чем на 0,3 мг/дл или 26 мкмоль/л от исходного уровня). Прогностическое значение критериев RIFLE и AKIN было установлено в отношении госпитальной смертности у пациентов, перенесших кардиоторакальное вмешательство, травм и находящихся в критическом состоянии.

Таким образом, ОПП диагностируется при наличии одного из критериев (AKIN, 2007; UK Renal Association, 2011):

- ✓ повышение sCr  $\geq 26$  мкмоль/л от исходного уровня за 48 часов или
- ✓ повышение sCr в 1,5 раза от исходного уровня, которое точно или предположительно произошло в течение недели или
- ✓ выделение мочи менее 0,5 мл/кг/ч более 6 часов подряд.

Нередко у больных с подозрением на ОПП исходные уровни ни sCr, ни СКФ неизвестны. Для определения СКФ при диагностике ОПН достаточно знать sCr, который зависит от различных экстраренальных факторов. В исследовании MDRD для вычисления СКФ был выведен ряд эмпирических формул, позволяющих вычислять величину СКФ, исходя, например, из концентрации sCr, возраста, пола и расы («краткая» формула MDRD). Очевидно, что зная величину СКФ можно определить sCr. При отсутствии данных об исходной величине СКФ, экспертами ADQI в качестве заданного значения СКФ, была предложена ее величина, равная 75 мл/мин (табл. 2).

Таблица 2.

Оценка «базальных» значений sCr (в мкмоль/л), соответствующих величинам СКФ 75 мл/мин/м<sup>2</sup> (по Bouman)\*

| Возраст, годы | Мужчины | Женщины |
|---------------|---------|---------|
| 20 – 24       | 115     | 88      |
| 25 – 29       | 106     | 88      |
| 30 – 39       | 106     | 80      |
| 40 – 54       | 97      | 80      |
| 55 – 65       | 97      | 71      |
| > 65          | 88      | 71      |

Примечание. \* – данные представлены только для европеоидной расы.

В недавно проведенных КИ сравнивались диагностические и прогностические возможности критериев RIFLE и AKIN для ОПП у пациентов, перенесших операцию на сердце, которые показали одинаковую полезность в диагностике и точность в определении прогноза [Bachorzewska-Gajewska H. et al., 2006; Haase M. et al., 2009].

Помимо указанных показателей, взятых за основу определения ОПП, наблюдается ряд других лабораторных изменений (табл. 3).

Таблица 3.

#### Функциональные изменения при ОПП

| <b>Функция почек</b>        | <b>Изменения показателей</b> |
|-----------------------------|------------------------------|
| Водовыделительная           | Олигоанурия                  |
| Азотовыделительная          | СКФ, sCr, мочевины крови     |
| Концентрационная            | Относительная плотность мочи |
| Электролитная               | Гипокалиемия                 |
| Кислотно-щелочное состояние | Метаболический ацидоз        |
| Эндокринная                 | Анемия, АД                   |

В кардиологической практике для верификации тяжести ОПП в англо-американской литературе нередко используют дискретное увеличение абсолютного значения sCr по сравнению с его исходным уровнем [Parikh C.R. et al., 2008; Goldberg A. et al., 2009;]. При этом ОПП было определено как абсолютный прирост уровня креатинина сыворотки, по крайней мере, на 0,3 мг/дл или относительное увеличение, по крайней мере, на 50% во время госпитализации. Исходя из этого, выделяют «мягкое ОПП» – нарастание sCr на 0,3-0,49 мг/дл; «умеренное ОПП» – нарастание sCr на 0,5-0,9 мг/дл и «тяжелое ОПП» – более 1,0 мг/дл [Goldberg A. et al., 2009; Hobson C.E. et al., 2009; Kim M.O. et al., 2011; Amin A.P. et al., 2012].

Прогностическое значение ОПП, кроме ее тяжести, зависит от и течения (обратимости) ОПП. Так, установлено, что тенденция к снижению уровня sCr или отсутствие его динамики при выписке домой по сравнению с исходным и максимальным уровнями sCr более точно предсказывает исходы ОПП и неблагоприятный прогноз [Coca S.G. et al., 2009]. Существуют различные критерии определения течения ОПП, по которым выделяют такие варианты ОПП как

транзиторное (преходящее) ОПП, персистирующее ОПП и необратимое ОПП, точнее переход в терминальную стадию почечной недостаточности (табл. 4). Говоря о динамике СКФ, биомаркеров повреждения почек и sCr для определения исходов ОПП, однако в этих рекомендациях не указываются конкретные временные интервалы, чтобы быть уверенным об исходе ОПП в конкретном случае. Хотя, под понятием «острого повреждения почек», предлагается понимать острое (часы, недели), потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек [Смирнов А.В. и соавт., 2009; Аксау А. et al., 2010].

Таблица 4.

Исходы острого повреждения почек

| Исходы                                | Характеристика                                                                                                                           |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Полное выздоровление                  | Нормализация функций почек, исчезновение маркеров повреждения                                                                            |
| Выздоровление с дефектом              | А) персистирование маркеров повреждения почек с восстановлением почечной функции (СКФ > 90 мл/мин);                                      |
|                                       | Б) умеренное или выраженное, стойкое снижение функций почек (СКФ < 90 > 15 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров повреждения почек |
| Терминальная почечная недостаточность | СКФ < 15 мл/мин или постоянная ЗПТ.                                                                                                      |

Для определения исходов ОПП нередко сравнивают уровень sCr при выписке пациента домой с его исходным и максимальным значением в пике ОПП [Hobson C.E. et al., 2009]. Считается, что ОПП имеет обратимый характер – транзиторное ОПП, если уровень sCr, несмотря на снижение, остается не более чем на 50% выше от его исходного уровня. При персистирующем ОПП уровень sCr оказывается более чем на 50% выше от исходного уровня, но отсутствует потребность в гемодиализе. Наконец, отсутствие снижения уровня sCr подразумевает необратимое (стойкое) ОПП и

возникает потребность для гемодиализа при выписке пациента из стационара. В своих исследованиях мы также пользовались данными критериями. Выбор такого подхода к оценке исходов ОПП объясняется тем, что при выписке пациента из стационара через 2-3 недели после операции невозможно убедиться о полном или частичном восстановлении функции почек – об исходе ОПП.

Установлено, что тенденция к снижению уровня sCr, ее выраженность или отсутствие динамики sCr при выписке пациента домой по сравнению с исходным и максимальным уровнями sCr после операции более точно предсказывает исходы ОПП и прогноз.

Также показано, что у пациентов с умеренным/тяжелым ОПП величина СКФ имеет самые низкие показатели при транзиторном течении ОПП, а пиковые (максимальные) уровни sCr – у пациентов с персистентным течением ОПП.

## Раздел 2. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК (ХБП)

Хроническая болезнь почек (ХБП) – понятие наднозологическое и в тоже время не является формальным объединением хронических почечных заболеваний различной природы в одну большую аморфную группу, подменяя этиологический принцип [Шилов Е.Н. и др., 2007; Пилотович В.С. и др., 2009; Schiffrin E.L. et al., 2007; Coresh J. et al., 2008]. Понятие ХБП, с одной стороны, отражает наличие общих факторов риска развития и прогрессирования нефропатий, универсальных механизмов формирования нефросклероза и вытекающих отсюда способов первичной и вторичной профилактики, а также наличие общего исхода – терминальной почечной недостаточности [Levey A. et al., 2002; Go A.S. et al., 2004; McCullough P.A. et al., 2010]. В каждом случае ХБП следует стремиться к идентификации конкретной этиологической причины (или причин) развития повреждения почек (нозологии). В исключительных случаях диагноз ХБП может быть установлен без детализации (диагностики) ее причины или до проведения окончательной диагностики, или когда диагноз почечного заболевания не удастся установить, несмотря на тщательно проведенное обследование.

По данным крупных эпидемиологических исследований, распространённость ХБП составляет не менее 10%, достигая 20% и более у отдельных категорий лиц [McClellan W., 2006; Schiffrin E.L. et al., 2007]. Для сравнения следует отметить, что ХСН встречается у 1% населения, бронхиальная астма – у 5% взрослого населения, СД – у 4-10%, АГ – у 20-25%.

Практическое значение понятия «хроническая болезнь почек» заключается в следующем [Шилов Е.Н. и др., 2007]:

1) Оно позволяет выявить не только нуждающихся в диализе/трансплантации почки, но и входящих в группу повышенного риска.

2) Раннее выявление заболеваний почек и ранее начало нефропротективной терапии.

3) Помогает координировать усилия нефрологов, терапевтов, кардиологов, эндокринологов и других специалистов в борьбе с болезнями почек.

4) Уточняет истинную распространенность ХБП, которая намного шире, чем показывают диализные регистры;

5) Высокотехнологичные методы интенсивной терапии и ЗПТ позволяют спасти жизнь, но далеко не всегда – сохранить ее качество, трудоспособность и социальную активность.

6) Простые и доступные методы профилактики используются крайне неэффективно, болезни выявляются поздно, а лечение ведется бессистемно, отсутствует мотивация пациентов и приверженность здоровому образу жизни.

Основными **факторами риска ХБП** у кардиологических больных являются:

*Сердечно-сосудистые заболевания* – ИБС, АГ, распространенный атеросклероз, ХСН, цереброваскулярная болезнь, коллагенозы с поражением почек, перенесенные кардиохирургические вмешательства;

*Демографические показатели* – возраст старше 50 лет, мужской пол, низкий социальный и образовательный уровень.

*Нарушения обмена веществ* – СД, ожирение, гиперлипидемия, гиперурекемия.

## 2.1. Диагностика и классификация ХБП

В настоящее время общее признание получила концепция ХБП (CKD – chronic kidney disease), предложенная американскими нефрологами (K/DOQI, 2002). ХБП определяется как повреждение почек или снижение их функции в течение трёх месяцев или более независимо от диагноза.

Диагноз ХБП следует устанавливать на основании следующих критериев:

1) выявление любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных в течение не менее 3 месяцев;

- 2) наличие маркеров необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации;
- 3) снижение СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

Под маркерами повреждения почек следует понимать любые изменения (альбуминурия/протеинурия; стойкие изменения в осадке мочи; электролитный дисбаланс мочи и крови; изменения, выявляемые с помощью лучевых методов диагностики; патоморфологические изменения, выявляемые при прижизненной биопсии почек; стойкое снижение СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), выявляющиеся при клинико-лабораторном обследовании, которые отражают наличие патологического процесса в почечной ткани.

### Расчётные формулы оценки СКФ

На сегодняшний день широкое распространение получили простые расчётные методы оценки СКФ (табл. 5). Первой формулой, получившей широкое применение в нефрологии, клинической фармакологии и других областях медицины, стала формула Кокрофта-Голта [Cockcroft D.W., Gault M.H., 1976]. Она проста, однако полученное значение желательно стандартизировать на поверхность тела пациента, что значительно усложняет расчеты.

В 1999 году группой экспертов на основании данных исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [Levey A.S. et al., 1999] были предложены новые уравнения, более точные, чем формула Кокрофта-Голта, и не требующие дополнительной стандартизации на поверхность тела, а также знания антропометрических показателей, получившие название формул MDRD. Чтобы рассчитать СКФ при помощи сокращенного варианта формулы MDRD, достаточно знать уровень креатинина сыворотки крови, пол, возраст и расу пациента, что делает ее очень удобной для скрининговых исследований и амбулаторной практики. Однако формула MDRD имеет ряд существенных недостатков. На 3-5 стадиях ХБП она точнее отражает функцию, чем формула Cockcroft-Gault,

однако при истинной СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> она дает неточные (заниженные) результаты [Hallan S. et al., 2004; Ma Y.C. et al., 2006; Ibrahim S. et al., 2008].

Таблица 5.

Формулы расчета СКФ

| Метод расчёта                                                    | Формула                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault)                                 | $1,228 * [140 - \text{возраст}] * \text{вес тела (кг)} * 0,85$ (для женщин) / креатинин плазмы (мкмоль/л)                                                                                                                |
| MDRD                                                             | $32788 * [\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}]^{-1,154} * \text{возраст}^{-0,203} * 0,742$ (для женщин)                                                                                                                   |
| Модификация формулы Кокрофта-Голта (Федеральная программа по СД) | $[140 - \text{возраст в годах}] * \text{вес тела (кг)} * 10,05$ (для женщин) / креатинин плазмы (мкмоль/л)<br>$[140 - \text{возраст в годах}] * \text{вес тела (кг)} * 10,23$ (для мужчин) / креатинин плазмы (мкмоль/л) |
| Приблизительный расчёт СКФ                                       | $[140 - \text{возраст в годах}] * \text{вес тела (кг)} /$<br>креатинин плазмы (мкмоль/л).<br>Для мужчин полученное значение умножают на 1,2                                                                              |
| Формула Шварца (для расчёта СКФ у детей)                         | $0,0484 * \text{рост (см)} / \text{креатинин плазмы (ммоль/л)}$ .<br>Для мальчиков, старше 13 лет, вместо коэффициента 0,0484 используется 0,0616.                                                                       |

В 2009-2011 гг. группой экспертов был разработан наиболее универсальный и точный метод расчета СКФ, работающий на любой стадии ХБП и у представителей всех трех рас – уравнения СКD-EPI (табл. 6). Полученные данные позволяют рекомендовать СКD-EPI-метод оценки СКФ как наиболее оптимальный для амбулаторной клинической практики в настоящее время. Дополнительной стандартизации на поверхность тела, так же как при использовании формулы MDRD, не требуется.

Существует ряд ситуаций, при которых использование расчетных методов оценки СКФ некорректно:

- ✓ нестандартные размеры тела (ампутация конечностей, бодибилдеры);
- ✓ выраженные истощение и ожирение (ИМТ < 15 и > 40 кг/м<sup>2</sup>);

- ✓ беременность;
- ✓ заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии);
- ✓ пара- и квадриплегия;
- ✓ вегетарианская диета;
- ✓ быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острое повреждение почек);
- ✓ необходимость назначения нефротоксичных препаратов (например, химиотерапия) и определение их безопасных доз;
- ✓ при решении вопроса о начале ЗПТ, больные с почечным трансплантатом.

Таблица 6.

Расчетные величины СКФ по формулам СКD-EPI

| Раса                          | Пол     | Креатинин<br>крови, мг/дл | Формула                                                                      |
|-------------------------------|---------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Негры                         | Женский | $\leq 0,7$                | $167 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,328}$ |
| Негры                         | Женский | $> 0,7$                   | $167 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-1,210}$ |
| Негры                         | Мужской | $\leq 0,9$                | $164 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,412}$ |
| Негры                         | Мужской | $> 0,9$                   | $164 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-1,210}$ |
| Азиаты                        | Женский | $\leq 0,7$                | $151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,328}$ |
| Азиаты                        | Женский | $> 0,7$                   | $151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-1,210}$ |
| Азиаты                        | Мужской | $\leq 0,9$                | $149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,412}$ |
| Азиаты                        | Мужской | $> 0,9$                   | $149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-1,210}$ |
| Испаноамериканцы<br>и индейцы | Женский | $\leq 0,7$                | $145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,328}$ |
| Испаноамериканцы<br>и индейцы | Женский | $> 0,7$                   | $145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-1,210}$ |
| Испаноамериканцы<br>и индейцы | Мужской | $\leq 0,9$                | $143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,412}$ |
| Испаноамериканцы<br>и индейцы | Мужской | $> 0,9$                   | $143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-1,210}$ |
| Белые и остальные             | Женский | $\leq 0,7$                | $144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,328}$ |
| Белые и остальные             | Женский | $> 0,7$                   | $144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-1,210}$ |
| Белые и остальные             | Мужской | $\leq 0,9$                | $141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,412}$ |
| Белые и остальные             | Мужской | $> 0,9$                   | $141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-1,210}$ |

**Классификация ХБП.** По величине СКФ выделяют 5 стадий ХБП (табл. 7). Критерием снижения функции почек является величина СКФ, стандартизированная на площадь поверхности тела, находящийся ниже 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а величина СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> для диагностики ХБП выбрано ввиду соответствия гибели более 50% нефронов. 3-месячное ограничение (критерий «стойкости») в качестве временного параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острая дисфункция почек, как правило, завершается выздоровлением или приводят к очевидным клинико-морфологическим признакам хронизации процесса.

Таблица 7.

Стадии ХБП (K/DOQI, KIGO, 2006)

| Стадия | Описание                              | СКФ,<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | Дополнительный<br>риск ССО |
|--------|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| 1      | Нормальная или повышенная СКФ         | ≥ 90                               | небольшой                  |
| 2      | Незначительное снижение СКФ           | 60 – 89                            | умеренный                  |
| 3      |                                       | 30 - 59                            |                            |
| 3а     | Умеренное снижение СКФ                | 45 – 59                            | высокий                    |
| 3б     | Существенное снижение СКФ             | 30 – 44                            | очень высокий              |
| 4      | Выраженное снижение СКФ               | 15 – 29                            | очень высокий              |
| 5      | Терминальная почечная недостаточность | < 15 или<br>начало ЗПТ             | очень высокий              |

Согласно классификации, диагноз ХПН употребляется, если речь идёт о терминальной стадии ХБП (5 стадия). Если признаков повреждения почек нет, а СКФ находится в диапазоне 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то стадия ХБП не устанавливается. Данное состояние оценивается как снижение СКФ, что обязательно отражается в диагнозе. У пожилых лиц (≥ 60 лет) СКФ в пределах 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> без иницирующих факторов риска ХБП расцениваются как возрастная норма. Диагноз «ХБП» даже при отсутствии снижения СКФ подразумевает неизбежное дальнейшее прогрессирование процесса и призван привлечь внимание врача.

Именно, потенциальная возможность утраты функции почек является важнейшим моментом в понимании сути ХБП.

В 2007 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) существенно уточнила рубрику № 18, ранее под этим кодом значилась «Хроническая почечная недостаточность». В целях сохранения общепринятой структуры диагноза рекомендуется диагноз «Хроническая болезнь почек» указывать после основного заболевания и тогда кодировка болезни устанавливается в соответствии с МКБ по основному заболеванию. Если этиология нарушения функции почек неизвестна, то основным диагнозом может быть «Хроническая болезнь почек», которая кодируется рубрикой №18 (где № 18.1 – ХБП, стадия 1; № 18.2 – ХБП, стадия 2 и т.д.)

**Прогрессирующей ХБП** следует считать при снижении СКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на протяжении 1 года или более чем на 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на протяжении 5 лет. При этом следует определять СКФ как минимум три раза в течение не менее 90 дней. У пациентов с вновь выявленным снижением СКФ необходимо повторное определение СКФ на протяжении последующих двух недель с целью исключения ОПП (острой почечной недостаточности). Следует выполнять оценку степени снижения СКФ с точки зрения необходимости проведения ЗПТ в будущем. Также длительный прием НПВС может способствовать прогрессированию ХБП и поэтому следует соблюдать меры предосторожности при назначении пациентам НПВС и мониторировать СКФ.

## 2.2. Профилактика и лечение ХБП

Начиная с 3 стадии ХБП, больные нуждаются в обязательном регулярном наблюдении нефрологом не реже 1 раза в 6-12 месяцев, что позволяет оценить темпы прогрессирования нарушений функции почек и корректировать нефропротективную терапию. Больные с 4 стадией ХБП ставятся на учет в диализном центре, где проводится подготовка к ЗПТ: формирование артериовенозной фистулы, вакцинация с целью профилактики вирусного гепатита В, обучение больного и т.д. Больным с 5 стадией ХБП показано плановое начало ЗПТ.

Лечение ХБП зависит от стадии (табл. 8). Главное внимание уделяется коррекции факторов прогрессирования с целью отдаления времени ЗПТ. По мере развития заболевания присоединяется симптоматическое и синдромное лечение. И когда наступает ХПН (5 стадия ХБП) проводится экстракорпоральное лечение.

Таблица 8.

Тактика ведения пациентов с ХБП (K/DOQI, 2006)

| Стадия | Рекомендуемые мероприятия                                                                                                                                                                                    |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1      | Диагностика и лечение основного заболевания, замедление темпов снижения СКФ, коррекция сердечно-сосудистых факторов риска (АГ, дислипидемия, курение, ожирение, гипергликемия, низкая физическая активность) |
| 2      |                                                                                                                                                                                                              |
| 3      | + оценка скорости прогрессирования: СКФ каждые 3 месяца;<br>+ выявление и лечение осложнений<br>+ нефропротекция: ИАПФ и/или БРА,<br>+ избегать нефротоксичных препаратов, коррекция дозы ЛС.                |
| 4      | + подготовка к ЗПТ, консультация нефролога                                                                                                                                                                   |
| 5      | ЗПТ (диализ или трансплантация почки)                                                                                                                                                                        |

Симптоматическое лечение или коррекция факторов прогрессирования ХБП имеет первостепенное значение и включает лечение АГ, дислипидемии, гипергликемии, протеинурии и гиперпаратиреоза и т.д. В результате, почечная недостаточность (5 стадия ХБП) и ЗПТ будут востребованы позднее. Кроме того, следует знать, что пациенты с ХБП значительно чаще умирают от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (мозговой инсульт, инфаркт миокарда), чем от терминальной почечной недостаточности. Поэтому уже на ранних стадиях ХБП необходимо проводить коррекцию как общепопуляционных факторов риска (АГ, курение, дислипидемия, СД 2 типа, ожирение), так и активно лечить уремические факторы сердечно-сосудистого риска (анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена).

С целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимо рассмотреть целесообразность назначения статинов; при их применении используется такая же тактика, как и у

лиц без ХБП. Для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний назначение статинов необходимо независимо от показателей исходной концентрации липидов. Также с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний следует рассмотреть целесообразность назначения антиагрегантов, в частности, аспирина.

По мере прогрессирования заболевания (нарастания азотемии), терапия основного заболевания, явившегося причиной ХБП, утрачивает свое значение, уступая место лечению отдельных синдромов: коррекция нарушений нутритивного статуса, купирование отечного синдрома, лечение анемии и гиперкалиемии.

## Раздел 3. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Поражения сердца и почек широко распространены в популяции и часто сосуществуют, повышая смертность, риск осложнений, сложность лечения и его стоимость. Более того, на сегодняшний день имеются веские основания обсуждать общность патогенеза, факторов прогрессирования ХБП и ХСН, необходимость особых подходов к их комбинированному лечению [Bock J.S. et al., 2010; Шилов Е.М. и др., 2012]. Двусторонне направленные взаимоотношения сердце и почки, при котором патофизиологическое нарушение в одном из них может приводить к дисфункции другого, определено понятием **кардиоренальный синдром** – КРС [Мухин Н.А. и др., 2003; Ronco C. et al., 2008; De Castro F.D. et al., 2010].

Центральными звеньями в патогенезе КРС являются РААС, эндотелийзависимые факторы и их антагонисты – натрийуретические пептиды и калликреин-кининовая система [Berl T. et al., 2006]. При поражении одного из органов происходит активация РААС и симпатической нервной системы, развиваются эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление, образуется порочный круг, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функции каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности.

Важно помнить и о возможных ятрогенных причинах развития КРС. Неконтролируемое увеличение диуреза на фоне диуретической терапии может привести к гиповолемии и уменьшению преднагрузки, а применение вазодилататоров может вызывать гипотензию. Кроме того, НПВП, циклоспорин, иАПФ и АРА II также могут вызывать снижение перфузии почек.

Таким образом, прямые и косвенные влияния каждого из пораженных органов могут приводить к появлению сочетанных расстройств сердца и почек через сложные нейрогормональные механизмы обратной связи [Brewster U.C. et al., 2003]. Более того, в этот порочный круг включается анемия, которая есть у многих пациентов с КРС, частота ее выявления повышается с увеличением функционального класса ХСН [Campbell R.C. et al., 2009].

### 3.1. Причины, механизмы и типы КРС, их диагностика

Сегодня принята классификация КРС, включающая пять типов, этиология которых отражает первичность или вторичность патологии, период и последовательность развития сердечной и почечной сочетанной дисфункции в отношении системного заболевания как вторичный процесс [Ronco C., 2008]. Выделение каждого типа поможет стратифицировать риск, идентифицировать диагностические маркеры и определить подходы к превентивной и лечебной тактике.

*Тип 1 – острый КРС.* При этом тяжелое нарушение функции сердца (кардиогенный шок, острая декомпенсация ХСН) ведет к ОПП со снижением фильтрационной функции почек, а в дальнейшем к развитию ХБП. Развитие ОПП при 1 типе КРС обусловлено, прежде всего, нарушением перфузии почек вследствие снижения сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления. ОПП при остром коронарном синдроме встречается в 9-19% случаев [Latchamsetty R. et al., 2007; Jose P. et al., 2006], а при кардиогенном шоке – в 70% случаев [Berl T. et al., 2006].

Острая сердечная недостаточность (ОСН) и острая декомпенсация ХСН осложняются развитием ОПП у 24-45% пациентов [Cowie M.R. et al., 2006]. В этих состояниях развитие ОПП ассоциируется с более высокой общей и сердечной смертностью, высокой частотой повторных госпитализаций и прогрессированием ХБП при ее наличии. При ОСН и острой декомпенсации ХСН летальность обратно пропорциональна СКФ, которая является не менее значимым прогностическим фактором, чем ФВ левого желудочка. ОПП протекает тяжелее у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами, имеющими сохраненную ФВ [Adams K.F. et al., 2005; Goldberg A. et al., 2005].

Риск неблагоприятных исходов растет даже при незначительном повышении sCr (на 0,3 мг/дл или 26,6 мкмоль/л). Часто развивается резистентность к диуретической терапии: при этом применение высоких доз или комбинаций диуретиков может быть дополнительным ятрогенным механизмом прогрессирования ОПП. При гиперволемии, резистентной к диуретикам, несмотря на

оптимизацию сердечного выброса, возможно использование экстракорпоральной ультрафильтрации [Costanzo M.R. et al., 2007]. Наличие ОПП с гиперкалиемией или без нее ограничивает применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) и антагонистов альдостерона среди пациентов с ХСН и инфарктом миокарда, что может отрицательно влиять на исходы заболевания [Tessone A. et al., 2007].

*Тип 2 – хронический КРС*, характеризуется наличием хронической кардиальной патологии, в первую очередь ХСН, приводящей к развитию и/или прогрессированию ХБП. Почечная дисфункция у больных с ХСН выявляется в 45,0-63,6% случаев [Campbell R.C. et al., 2009] и является независимым прогностическим фактором в отношении развития систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, сердечной смерти [Hillege H.L. et al., 2006].

Одним из основных факторов повреждения почек, прежде всего при ХСН, считается длительная гипоперфузия почек, которой предшествуют микро- и макроангиопатии. Хотя, не выявлена прямая связь между снижением ФВ ЛЖ и СКФ, показателями центральной гемодинамики и уровнем sCr [Bhatia R.S. et al., 2006]. Также для КРС 2 типа характерны выраженные нейрогормональные нарушения: повышение продукции вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина II, эндотелина), изменение чувствительности и/или высвобождения эндогенных вазодилататоров (натрийуретических пептидов, оксида азота). Вероятность развития почечной дисфункции у больных с кардиальной патологией высока, а сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска повышает вероятность развития ХБП почти в 4 раза [McCullough P.A. et al., 2008].

При АГ, являющейся частой причиной ХБП, развитие гипертензивного нефросклероза значительно ускоряется при наличии таких обменных нарушений, как гиперурикемия, гипергликемия и дислипидемия [Despres J.-P., 2006]. Даже при неосложненном течении эссенциальной АГ умеренное снижение СКФ ведет к удвоению риска сердечной смерти [Hopkins K. et al., 2009].

*Тип 3 КРС (острый ренокардиальный синдром)*, характеризуется первичным, внезапным ухудшением функции почек (например, при остром гломерулонефрите или пиелонефрите, остром канальцевом

некрозе, острой обструкции мочевыводящих путей), которые приводят к острому нарушению функции сердца (ОСН, аритмиям, ишемии). ОПП часто наблюдается у госпитализированных больных и, у больных, находящихся в палате интенсивной терапии, в 9 и 35% случаев соответственно [Bagshaw S.M. et al., 2008]. Распространенность ОПП при коронароангиографии (контраст-индуцированной нефропатии) и кардиохирургических вмешательствах составляет от 0,3 до 29,7% [Lassnigg A. et al., 2008; Roghi A. et al., 2008] и ассоциируется с высокой смертностью.

ОПП влияет на функциональное состояние сердца посредством нескольких механизмов [Ronco C. et al., 2010]. Гиперволемия может привести к развитию ОСН, гиперкалиемия – к возникновению аритмий и остановке сердца, уремическая интоксикация снижает инотропную функцию миокарда и ведет к развитию перикардита. Развивающийся при почечной недостаточности ацидоз, способствуя возникновению легочной вазоконстрикции и правожелудочковой недостаточности, оказывает отрицательный инотропный эффект и, помимо электролитных расстройств, повышает риск развития аритмий. Кроме того, ишемия почек может сама по себе провоцировать воспаление и апоптоз кардиомиоцитов.

Особой формой этого типа КРС является стеноз почечных артерий [Hirsch A.T. et al., 2006]. Блокада РААС является необходимым компонентом терапии таких пациентов, однако при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки применение этих препаратов может привести к декомпенсации почечной недостаточности. При тяжелом ОПП, требующем ЗПТ, может развиваться гипотензия, нарушения ритма и проводимости, ишемия миокарда, обусловленная быстрым перемещением жидкости и электролитов при диализе.

*Тип 4 КРС (хронический ренокардиальный синдром)* – это ситуация, когда первичное ХБП приводит к нарушению функции сердца (гипертрофии желудочков, диастолической дисфункции и/или повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий). Основной причиной поражения почек за последние годы являются СД 2 типа и АГ, заметную роль играют атеросклероз, ХСН и ожирение, то есть заболевания, распространенность которых в

последние десятилетия резко возрастает. У больных с додиализной ХБП распространенность кардиальной патологии, общая и сердечная смертность коррелируют с тяжестью почечной дисфункции [Khosla N. et al., 2009].

Растет интерес к патогенетической роли относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина (анемии) при ХБП, который может стать причиной активации процессов апоптоза, фиброза и воспаления в миокарде [Jie K.E. et al., 2006]. Показано, что назначение препаратов, стимулирующих эритропоэз, больным с ХСН, ХБП и анемией приводит к улучшению функционального состояния сердца, уменьшению размеров ЛЖ и снижению уровня мозгового натрийуретического пептида [Palazzuoli A. et al., 2007]. В настоящее время доказано первостепенное значение достижения целевого АД для замедления прогрессирования ХБП у больных ХБП, а в качестве препаратов выбора в этих ситуациях рекомендуется применение блокаторов РААС в максимально переносимых дозах.

*Тип 5 КРС (вторичный КРС)* – характеризуется наличием сочетанной почечной и кардиальной патологии вследствие острых или хронических системных заболеваний, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого, и наоборот. Такими заболеваниями являются сепсис, СД, амилоидоз, системная красная волчанка, саркоидоз. Данные о распространенности 5 типа КРС весьма скудны вследствие большого количества острых и хронических предрасполагающих состояний.

Сепсис может приводить к ОПП, одновременно вызывая угнетение миокарда, механизмы развития этих состояний до конца не изучены. Распространенность ОПП при сепсисе составляет 11-64%, а частота повышения тропонинов – 30-80%, их сочетание ассоциируется с увеличением смертности по сравнению с наличием только одного из состояний [Oppert M. et al., 2008; Bagshaw S.M. et al., 2009]. При этом развитие функциональной депрессии миокарда и неадекватный сердечный выброс ведут к дальнейшему ухудшению функции почек, как при 1 типе КРС, а ОПП влияет на функциональное состояние сердца, как при КРС 3 типа, в результате чего возникает порочный круг.

Ранняя диагностика КРС позволяет своевременно начать необходимое лечение, предупредить развитие осложнений и снизить летальность. Однако клинические симптомы появляются только на поздних стадиях дисфункции, а повреждение клеток, развивающееся вследствие молекулярных изменений, манифестирует, прежде всего, экспрессией биомаркеров поражения миокарда и почечной ткани, а также маркеры кардиоваскулярного ремоделирования, метаболического риска, провоспалительной реакции (рис. 2).



Рис. 2. Биомаркеры кардиоренального синдрома.  
 НУП – натрийуретический пептид; СРБ – С-реактивный белок;  
 ФНО – фактор некроза опухоли; ММП – матриксная металлопротеиназа.

Таким образом, характерным для КРС является общность факторов риска и патогенеза процессов дезадаптивного ремоделирования почечной ткани, сосудистой стенки и миокарда. Взаимоотношения почки с патологией сердечно-сосудистой системы

носят многогранный характер и чаще всего выстраиваются по механизму обратной связи. Взаимообусловленность патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек, клиническая предсказуемость конечных результатов, позволяют рассматривать кардиоренальные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих своеобразный порочный круг, т.е., как кардиоренальный континуум.

Следует отметить, что клиническое использование недавно выявленных биомаркеров может быть дополнительным инструментом в ранней диагностике и стратификации КРС. Классификация КРС может быть особенно полезной в идентификации основных нарушений и в разработке эффективного терапевтического подхода.

### 3.2. Дифференцированный подход к выбору лечения различных типов КРС

#### *Лечебная тактика при лечении КРС 1 типа.*

При определении подхода к лечению всегда следует идентифицировать причину ОСН (аритмия, инфаркт миокарда, гипертонический криз, тампонада сердца, расслоение аорты, легочная эмболия), что будет определять тактику ее лечения [Daveport A. et al. 2010]. Ухудшение функции почек при ОСН и нарушение их, возникшее рано в процессе лечения, – предикторы неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости и смертности больных. Все это диктует необходимость осуществления нефропротекции, в связи с чем лечение ОСН должно, по крайней мере, нейтрально влиять на функцию почек или, что предпочтительнее, улучшать ее.

Превентивный подход у больных с ХСН de novo заключается в базисной профилактике, включающей контроль АД, использование препаратов, блокирующих РААС, бета-адреноблокаторов, модификацию факторов коронарного риска [Bagshaw S.M. et al., 2010; McCullough P.A. et al., 2010]. Достижение комплаентности через активное обучение больного, контроль веса, соблюдение диеты, прием лекарственных препаратов повышают эффективность лечения ХСН [McCullough P.A. et al., 2010].

Развитие ОКС и кардиогенного шока сопряжено с высоким риском наступления КРС 1 типа, что может быть частично предотвращено проведением реваскуляризации, гемодинамической поддержкой с инотропными агентами, вазопрессорами и внутриаортальной баллонной контрпульсации [Giordano A. et al., 2008; McCullough P. et al., 2010; Daveport A. et al., 2010].

Развитие ОПП с или без гиперкалиемии может лимитировать назначение ИАПФ, АРА, антагонистов альдостерона, препаратов, которые, по данным рандомизированных КИ, улучшают выживаемость при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда [Ronco C. et al., 2008; Daveport A. et al. 2010]. Назначение бета-блокаторов показано только после ликвидации симптомов ОСН у пациентов со стабильной гемодинамикой, при этом дозу препаратов надо титровать медленно и постепенно. Артериальная гипотония, возникающая при использовании вазодилататоров, может усиливать почечное повреждение. Важно избегать приема НПВП и других лекарств, которые приводят к задержке жидкости.

Таким образом, наличие КРС 1 типа определяет группу больных с высоким риском смертности. Развитие ОПП через активацию нейрогормональных, иммунологических и воспалительных механизмов может усиливать сердечно-сосудистые осложнения. При КРС 1 типа приоритеты по восстановлению перфузии миокарда и сохранению сердечной мышцы неотделимы от задач нефропротекции, требующих дополнительных усилий.

### ***Лечебная тактика при лечении КРС 2 типа***

Терапевтические подходы направлены на устранение и лечение причин и/или заболеваний, приводящих к поражению сердечно-сосудистой системы и прогрессированию ХСН [Резник Е.В. и др., 2010]. Важную роль в профилактике хронического КРС 2 типа играет оптимальное управление балансом натрия и экстрацеллюлярной жидкости, что достигается при низкосолевой диете и адекватном использовании диуретических препаратов [Daveport A. et al., 2010; McCullough P.A. et al., 2010]. Препаратами, доказанно снижающими заболеваемость и смертность, потенциально замедляющими прогрессирование ХСН, являются ИАПФ, бета-адреноблокаторы,

АРА и антагонисты альдостерона [Daveport A. et al., 2010]. Также используются комбинации нитратов и гидралазина, проводится кардиоресинхронизирующая терапия.

Для этих пациентов типично наличие гиперволемии, что требует усиления диуретической терапии. При этом предпочтение отдается комбинациям умеренных доз петлевого диуретика с другими диуретиками, поскольку повышение доз петлевых диуретиков было ассоциировано с неблагоприятными исходами, возможно, вследствие добавочной активации нейрогуморальных механизмов [McCullough P.A. et al., 2010; Ronco C. et al., 2010].

Коррекция анемии, часто встречающейся при КРС 2 типа, приводила к повышению толерантности к физической нагрузке и снижала степень сердечной недостаточности, но не влияла на выживаемость больных [Серов В.А. и др., 2008; Kazory A. et al., 2009].

Изменение фармакокинетики при почечной недостаточности требует коррекции дозы некоторых препаратов из-за повышенного риска осложнений (аллопуринол, дигоксин, антиагреганты, антикоагулянты). Так, прием аспирина и клопидогрела в связи со стентированием коронарных сосудов усиливал кровоточивость при катетеризации артериовенозной фистулы и вызывал гастроинтестинальные геморрагии у больных с терминальной почечной недостаточностью [Wasse H. et al., 2003], применение варфарина при фибрилляции предсердий у больных с ХСН, находящихся на гемодиализе, повышало риск спонтанной кровоточивости от 2% до 10% в год [Elliott M.J. et al., 2007]. Кроме того, фармакотерапия, проводимая для лечения ХСН, может ухудшить функцию почек за счет гиповолемии и гипотонии, индуцированных диуретиками, блокадой РААС, особенно у больных из групп риска (ХБП, стеноз почечных артерий).

Таким образом, при лечении КРС 2 типа клиницистам иногда приходится выбирать между конкурирующими терапевтическими подходами, быть лимитированными в выборе препаратов. Необходимо проведение дальнейших исследований по уточнению факторов риска и улучшению выживаемости у больных КРС 2 типа.

## Лечебная тактика при КРС 3 типа

Гетерогенность причин развития КРС 3 типа (лекарственная нефропатия, операции, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, рабдомиолиз и др.), различные методы определения ОПП, сложности с доказательством причинно-следственных связей затрудняют изучение этого феномена [Bagshaw S. M. et al., 2010].

Самая частая клиническая проблема в большинстве случаев – задержка натрия и воды, предотвращение которой сможет предупредить декомпенсацию сердечной деятельности. Кроме того, гиперкалиемия, уремия, медиаторы воспаления вызывают негативные последствия [Ronco C. et al., 2010]. ОПП, индуцированное рентгенконтрастными препаратами (контраст-индуцированная нефропатия – КИН), остается ведущей причиной ятрогенного повреждения почек, ассоциируясь с неблагоприятным влиянием на прогноз и прогрессированием ХБП. У 0,2-1% больных прогрессирование ОПП требует начала ЗПТ [Weisbord S.D. et al., 2008]. Для предотвращения КИН рекомендуется оценить степень риска ее развития и проводить адекватную гидратацию.

Развитие умеренной гиперкреатининемии (от 1,2 до 2 мг/дл) при ОПП иногда служит поводом для отмены ИАПФ и/или диуретиков, обычно назначаемых пациентам с ХСН, что может спровоцировать ее декомпенсацию. Больные с билатеральным стенозом почечных артерий, угрожаемые по возникновению ОСН, – кандидаты для проведения почечной реваскуляризации [Ronco C. et al., 2008]. Для предупреждения гипотонии, аритмии, ишемии миокарда у больных ОПП, требующих лечение методами ЗПТ, необходимо соблюдение водно-электролитного баланса.

Таким образом, следует определить механизмы, биомаркеры, факторы риска почечного и сердечного взаимодействия при КРС 3 типа для оптимизации превентивных и терапевтических мер.

## Лечебная тактика при КРС 4 типа

Чрезвычайно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно в терминальной стадии, может быть связан с сочетанным воздействием как традиционных, так и почечных факторов риска

[Schiffrin E.L. et al., 2007]. Наряду с модификацией обычных факторов сердечно-сосудистого риска целью превентивной концепции для снижения частоты КРС 4 типа становится торможение скорости прогрессирования ХБП.

Основу нефропротективной стратегии составляют ИАПФ и АРА, обладающие антипротеинурическим, антигипертензивным и антипролиферативным эффектами [Ronco C. et al., 2008; McCullough P.A. et al., 2010]. В крупном рандомизированном КИ, включавшем 1513 больных с СД 2 типа и нефропатией, у больных, получающих АРА, снижение альбуминурии более 50% коррелировало с уменьшением риска ХСН на 27% [Remuzzi G. et al., 2004].

Несмотря на то, что в рандомизированных КИ при ХСН доказана польза назначения ИАПФ, АРА, бета-адреноблокаторов и антагонистов альдостерона, данные об их эффективности и безопасности у пациентов с нарушением функции почек ограничены [Gowdak L.H.W. et al., 2007; Daveport A. et al., 2010]. Только небольшой части больных ХБП назначаются эти препараты для лечения ХСН. У некоторых больных может развиваться интрадиализная гипотония на фоне приема ИАПФ [Davenport A., 2006].

Другую группу нефропротективных препаратов составляют ингибиторы ГМКоА-редуктазы (статины), нормализующие показатели липидного обмена, оказывающие антипротеинурическое действие, уменьшающие риск сердечно-сосудистых осложнений. Доказана их польза у больных с нефротическим синдромом, ишемической болезнью почек, у больных с 3 стадией ХБП. В то же время у больных, получающих диализную терапию, вопрос об эффективности статинов остается спорным [Cheung A. K., 2009].

Дополнительная стратегия лечения КРС 4 типа включает коррекцию анемии, АГ, фосфорно-кальциевого обмена и обеспечения адекватного диализа [Kazory A. et al., 2009]. Достижение уровня гемоглобина выше 10 г/дл при назначении эритропоэтина предупреждало развитие ГЛЖ и даже приводило к обратному ее развитию при ХБП [Hampl H. et al., 2005]. При сочетанном назначении препаратов железа и эритропоэтина у больных с ХБП и ХСН отмечалось улучшение систолической функции ЛЖ и

торможение прогрессирования ХБП [Silveberg D.S. et al., 2003; Kazory A. et al., 2009].

Для предупреждения перегрузки объемом и развития сердечной недостаточности следует минимизировать междиализную прибавку веса. Адекватный контроль натрия (ограничение в диете, низкое содержание в диализате) уменьшают потребность в ультрафильтрации, снижают развитие интрадиализной гипотонии и эпизодов повторного ишемического «оглушения» сердца и мозга [Selby N.M. et al., 2007; Davenport A. et al., 2008].

Необходимо отметить, что у больных с ХБП оптимальная риск-модифицирующая или кардиопротективная терапия не всегда возможна из-за ухудшения соотношения риск/польза [Bagshaw S.M. et al., 2010]. Это может быть одной из причин высокой частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ХБП. Таким образом, необходимы исследования факторов риска ССЗ при ХБП и определение терапевтических вмешательств, минимизирующих их влияние при КРС 4 типа.

### Лечебная тактика при КРС 5 типа

Спектр состояний, которые одновременно приводят острому/хроническому патологическому взаимодействию сердце-почки, чрезвычайно разнообразен: системные и инфекционные заболевания, опухоли, осложнения лекарственной терапии, амилоидоз, СД и т.д.. Механизмы развития этого типа КРС сложны и требуют уточнения. Поэтому лечение на сегодняшний день заключается в воздействии на основную причину заболевания [Davenport A. et al., 2010].

При лечении этой патологии применяются те же принципы, что и при КРС 1 и 3 типов. Применение интенсивной ЗПТ среди пациентов с сепсисом показало, что очищение крови может играть большую роль в улучшении функционального состояния миокарда при обеспечении оптимального клиренса, однако в настоящее время не разработаны оптимальные схемы профилактики и лечения ОПП у больных в критическом состоянии [Oppert M. et al., 2008].

Таким образом, наличие КРС в настоящее время является мультидисциплинарной проблемой, требующей усилий клиницистов

разных специальностей. Наличие почечного повреждения служит предиктором неблагоприятного прогноза, нередко лимитирует проведение необходимой терапии. Изучение причин и механизмов формирования типов КРС, раннее выявление биомаркеров повреждения и факторов риска поможет определить оптимальные методы коррекции КРС с целью улучшения выживаемости и повышения качества жизни пациентов. Основными требованиями, предъявляемыми к лекарственным препаратам для лечения больных с ХБП и заболеваниями сердца, должны быть метаболическая нейтральность, двойной путь выведения (печеночный и почечный), улучшение эндотелиальной функции, доказанное наличие свойств нефро- и кардиопротекции.

## Раздел 4. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

ОПП является нередким осложнением у пациентов, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ), застойной ХСН, сепсиса и кардиохирургических вмешательств, и имеющих высокий риск [Lameire N. et al., 2006]. Недавние исследования свидетельствуют, что у пациентов с ОИМ наличие ОПП связано с плохими результатами, и оно является независимым предиктором увеличения госпитальной и долгосрочной смертности.

Многочисленные исследования показали, что исходно сниженная функция почек или наличие ХБП ассоциируется с кратко- и среднесрочными неблагоприятными последствиями перенесенного инфаркта миокарда [Gibson C.M. et al., 2003; Bouzas-Mosquera A. et al., 2009] или ОКС [Al Suwaidi J. et al., 2002; Freeman R.V. et al., 2003; Dumaine R. et al., 2004]. Поэтому, наличие дисфункции почек следует рассматривать как фактор очень высокого риска смерти, что, возможно, связано с механизмами неблагоприятных влияний на сердечную и почечную функции [Wright R.S. et al., 2002; Freeman R.V. et al., 2003; Brown J.R. et al., 2006]. Пациенты, перенесшие ОПП, должны быть тщательно обследованы после выписки из стационара для выяснения потенциально возможных осложнений.

Показано, что даже транзиторное ОПП влияет на госпитальную смертность и отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и поэтому должно учитываться при разработке профилактических и реабилитационных мер [Parikh C.R. et al., 2008].

### 4.1. Выявляемость ОПП при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда

A. Goldberg et al. (2009) изучали частоту и клиническое значение преходящего и персистентного течения ОПП у 1957 пациентов, выживших после перенесенного ОИМ с подъемом сегмента ST. Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от уровня сывороточного креатинина при госпитализации. Мягкое ОПП

(креатинин 0,3-0,49 мг/дл) выявлено у 156 пациентов (8%), которое в 39,1 % случаев носило преходящий характер в период пребывания в стационаре. Умеренное/тяжелое ОПП (увеличение креатинина более 0,5 мг/дл от исходного уровня) выявлено у 138 пациентов (7,1%) и имело транзиторный характер у 60 (43,5%). В группе пациентов с мягким транзиторным ОПП скорректированное относительный риск (ОР) смерти составило 1,2, а в группе с мягким персистентным ОПП – 1,8. Пациенты с умеренным/тяжелым ОПП и персистентным течением имели более высокую летальность, тогда как пациенты с мягким и персистентным ОПП – умеренный риск (ОР: 2,4 и 1,7 соответственно). Аналогичная взаимосвязь выявлена между ОПП и ХСН у пациентов, госпитализированных по поводу ее декомпенсации. Таким образом, показано, что преходящие изменения функции почек у больных ОИМ тесно коррелирует с отдаленной смертностью и сердечной недостаточностью.

C. Fox et al. также изучали влияние тяжести ОПП на прогноз у 59 970 больных с ОИМ, участвовавших в исследовании ACTION (the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network), проводившемся в период 2008-2009 г. Выявлено, что при ОИМ в целом ОПП диагностировалось в 16,1% случаев, в том числе мягкое ОПП у 6,5%, умеренное ОПП у 5,6% и тяжелое ОПП 4,0%. Госпитальная летальность при наличии мягкого ОПП составила 6,6%, умеренного ОПП – 14,2% и тяжелого ОПП – 31,8%, а при отсутствии ОПП – 2,1%. ОР смерти по сравнению с отсутствием ОПП при наличии мягкого ОПП был 2,4, при умеренном ОПП – 4,5 и тяжелом ОПП – 12,6. Несмотря на то, что пациенты с ОПП не были подвергнуты ранним ЧКВ или не принимали антитромбоцитарных препаратов, однако у пациентов с тяжелым ОПП «большие» кровотечения по сравнению с пациентами без ОПП диагностировались значительно чаще: в 32,7 и 8,4% случаев соответственно.

Таким образом, показана важность идентификации факторов риска и предупреждения развития ОПП у пациентов с ОИМ, особенно находящихся на интенсивной терапии.

ОПП у пациентов с ОИМ встречается нередко, и связано с ухудшением функций почек и смертельным исходом. Невзирая на то,

что рекомендации подчеркивают важность предотвращения ОПП, однако как можно добиться уменьшения частоты ОПП, неясно.

A.P. Amin et al. (2012) анализировали тенденции частоты ОПП с 2000 по 2008 г. среди 33 249 последовательных госпитализаций у 31 532 последовательно отобранных пациентов с ОИМ. ОПП было определено как абсолютный прирост уровня креатинина сыворотки, по крайней мере, на 0,3 мг/дл или относительное увеличение, по крайней мере, на 50% во время госпитализации. Результаты исследования выявили, что с 2000 по 2008 г. увеличился средний возраст пациентов от 66,5 до 68,6 лет, а также частота других факторов риска ОПП, включая ХБП, кардиогенного шока, СД, ХСН, коронарной ангиографии и ЧКВ. Несмотря на это, уровень ОПП уменьшился от 26,6% в 2000 году до 19,7% в 2008 году ( $p < 0,001$ ). После многомерного регрессионного анализа сохранилась тенденция к достоверному уменьшению частоты ОПП на 4,4% ежегодно ( $p < 0,001$ ). У пациентов с ОПП также уменьшилась госпитальная смертность: от 19,9% в 2000 году до 13,8% в 2008 году ( $p = 0,003$ ).

Таким образом, данное крупное ретроспективное исследование показало, что среди пациентов, госпитализированных с диагнозом ОИМ частота выявления ОПП, несмотря на старение населения и возрастающую распространенность факторов риска ОПП, значительно снизилась с 1988 по 2008 гг. [Waikar S.S. et al., 2006]. Это объясняется повышением внимания клиницистов на вопросы риск-стратификации пациентов с ОПП и мероприятия по его профилактике.

O. Liangos et al. (2006) проводили всестороннюю эпидемиологическую характеристику ОПП в США, по сводкам национальной базы данных, а также описывали ее влияние на продолжительность пребывания в стационаре, предрасположенность пациентов к развитию ОПП и неблагоприятные исходы. Обзор данных 29 млн. госпитализаций выявил 558 032 случаев ОПП, с частотой 19,2 на 1000 госпитализации. ОПП наиболее часто имело место у пожилых людей, мужчин и представителей негроидной расы, при наличии ХБП, застойной ХСН, хронического легочного сердца, сепсиса, после кардиохирургических вмешательств. ОПП также ассоциировалось с увеличением пребывания в стационаре на 2 дня

( $p < 0,001$ ), относительным риском госпитальной смертности 4,1 и для выписанных пациентов ОР смерти 2,0. Среди госпитализированных пациентов наличие ОПП было связано с увеличением сроков пребывания в стационаре и смертности, а среди выживших пациентов – с повышенной потребностью к амбулаторной терапии.

Таким образом, ОПП в различной степени выраженности диагностируется примерно у 16% пациентов с ОИМ, и ассоциируется увеличением риска смерти независимо от тяжести и характера течения (транзиторное или персистентное) ОПП.

Несмотря на то, что накоплен большой материал относительно прогностической роли почечной недостаточности как независимого фактора риска смертности после инфаркта миокарда, однако недостаточно известна связь почечной дисфункции и повышенной смертности у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома (ОКС), включая нестабильную стенокардию.

F.A. Masoudi et al. (2004) ретроспективно анализировали результаты лечения пациентов из 24 госпиталей для ветеранов воинов, у которых диагностировался ОИМ или нестабильная стенокардия. Пациенты также разделились на категории в зависимости от расчетной величины СКФ. Показано, что из 2706 пациентов у 16% функция почек была нормальной ( $СКФ > 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), у 43% выявлена незначительное снижение СКФ (60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), у 32% – умеренное снижение СКФ (30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и у 9% – тяжелое снижение СКФ ( $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Так, при незначительном снижении СКФ (мягкое ОПП) относительный риск (ОР) смерти составил 1,76, при умеренном снижении СКФ (умеренное ОПП) – 2,72 и значительном снижении СКФ (тяжелое ОПП) – 6,18. Важно отметить, что корреляция между почечной недостаточностью и смертностью оказалась идентичной для подгруппы пациентов с ОИМ и нестабильной стенокардией ( $p = 0,45$ ).

Отдаленные исходы ОКС у пациентов с умеренным снижением клубочковой фильтрации почек изучены недостаточно. J. Al Suwaidi et al. (2002) проводили мета-анализ 4 многоцентровых КИ – GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT и PARAGON-A, в которых изучалась эффективность стратегии лечения нестабильной стенокардии/ОКС с использованием антитромбоцитарных препаратов, включая

клопидогрела. Пациенты были разделены на 2 группы: с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST. В каждой группе выделяли подгруппы пациентов с нормальной и сниженной СКФ.

В группе пациентов с подъемом сегмента ST снижение клубочковой фильтрации выявлено из 18621 пациента у 41% и в группе пациентов без подъема сегмента ST – из 19304 пациентов у 42%. Также показано, что в группе пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией преобладали женщины и пожилые пациенты, часто имелись неблагоприятные сердечно-сосудистые события. У данной категории пациентов 1- и 6-месячная смертность и смертность/нефатальный инфаркт миокарда была выше независимо от статуса сегмента ST. Показано, что клиренс креатинина является независимым фактором риска смерти (ОР в группе пациентов с подъемом сегмента ST – 0,79 и в группе без подъема сегмента ST – 0,81), а также риска смерти/ОИМ в течение 6 мес. в группе пациентов без подъема сегмента ST (ОР – 0,93).

## 4.2. Особенности течения ОПП у пациентов с острым инфарктом миокарда

ОПП является нередким осложнением у пациентов, госпитализированных по поводу ОИМ, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам. Недавние исследования показали, что у пациентов с ОИМ наличие ОПП связано с худшими исходами, и оно является независимым предиктором высокой госпитальной и отдаленной смертности.

При этом необходимо учесть и динамику ОПП на фоне терапии. Так, при транзиторном течении ОПП почечная функция на фоне диуретической терапии может купироваться и у таких пациентов ОПП не связано с высоким риском в долгосрочном периоде. Однако у некоторых пациентов ОПП после инфаркта миокарда может быть частично или полностью необратимым, оказывая серьезное влияние на развитие сердечнососудистых событий.

М.О. Kim et al. (2011) изучали прогностическое значение транзиторного и персистентного течения ОПП у 855 пациентов ОИМ с подъемом сегмента ST. С этой целью анализировали связь

смертности от всех причин в течение года после инфаркта миокарда. С учетом динамики sCr по сравнению с уровнем при госпитализации и исходов ОПП пациенты были распределены на 5 группы. В результате, ОПП выявлено у 8,7% пациентов, в том числе у 4,5% пациентов мягкое ОПП и у 4,2% пациентов умеренное/тяжелое ОПП. Кроме того, мягкое/транзиторное ОПП было в 73,7% случаев и умеренное/тяжелое ОПП с транзиторным течением – в 61,1% случаев.

Показано, что тяжелое ОПП ассоциируется с пожилым возрастом, высоким классом ОСН и ФВ<45%. Также пациенты ОПП в анамнезе в 2-4 раза чаще имели ИБС и ХСН II-IV ФК. Хотя дислипидемия выявлялась (в 3,9% случаев) только у больных без ОПП. В зависимости от наличия или отсутствия ОПП достоверного различия по гендерному признаку, по частоте АГ и количеству курящих пациентов не выявлено. Кроме того, пациенты с тяжелым ОПП реже принимали статины, ИАПФ или АРА. Количество койко-дней и величина ЧСС в группе больных с умеренным/тяжелым ОПП были достоверно больше, чем в группе больных без ОПП. Наконец, достоверно высокая однолетняя смертность выявлена при умеренном/тяжелом ОПП с транзиторным/персистентным течением: 5,89 ( $p=0,04$ ) и 8,89 ( $p<0,001$ ) соответственно.

За период наблюдения выявлено закономерное увеличение частоты неблагоприятных кардиоваскулярных событий по мере увеличения тяжести ОПП (табл. 9). Однако между группами пациентов с мягким/транзиторным ОПП и отсутствием ОПП достоверного различия не выявлено. Также количества выполненных ЧКВ и применяемых лечебных стратегий в группах не различались.

В данном исследовании, госпитальная смертность составила 7,2%, из этого 37,9% летальных случаев было у пациентов с ОПП. Однолетняя смертность у пациентов, перенесших ОИМ и ОПП, составила 2,9%. Показано, что наличие ОПП независимо от его тяжести не влияет на госпитальную смертность больных с ОИМ, однако однолетняя смертность у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, зависит от нарушений функции почек.

Таблица 9.

Сравнение исходных данных в группах с различной тяжестью ОПП  
(по данным М.О. Kim et al., 2011)

| Критерии                                                      | ОПП (–)<br>n = 781 | Мягкое ОПП                  |                              | Умеренное/<br>тяжелое ОПП   |                              | Р      |
|---------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------|
|                                                               |                    | Транзи-<br>торное<br>n = 28 | Персис-<br>тентное<br>n = 10 | Транзи-<br>торное<br>n = 22 | Персис-<br>тентное<br>n = 14 |        |
| <i>Неблагоприятные сердечно-сосудистые события – НССС (%)</i> |                    |                             |                              |                             |                              |        |
| НССС                                                          | 13,6               | 10,7                        | 20,0                         | 31,8                        | 35,7                         | 0,021  |
| Сердечная<br>смерть                                           | 1,2                | 0                           | 10,0                         | 22,7                        | 14,3                         | <0,001 |
| Смерть от всех<br>причин                                      | 2,0                | 3,6                         | 10,0                         | 27,3                        | 14,3                         | <0,001 |
| Повторное ЧКВ                                                 | 10,2               | 3,6                         | 10,0                         | 4,5                         | 7,1                          | 0,698  |
| АКШ                                                           | 0,3                | 0                           | 0                            | 0                           | 0                            | 0,996  |
| <i>Лечебные стратегии (%)</i>                                 |                    |                             |                              |                             |                              |        |
| Первичная ЧКВ                                                 | 68,6               | 75,0                        | 70,0                         | 77,3                        | 71,4                         | 0,867  |
| Тромболизис                                                   | 14,6               | 7,2                         | 0                            | 0                           | 7,1                          | 0,064  |

Анализ кривых выживания Каплан-Мейера показал достоверно низкую выживаемость в течение 1 года в общей группе пациентов с ОПП по сравнению с пациентами без ОПП. Также пациенты с персистентным умеренным/тяжелым ОПП по сравнению с остальными группами имели более низкую выживаемость. У пациентов, перенесших ОИМ с подъемом сегмента ST, не выявлено влияния мягкого/транзиторного ОПП на однолетнюю смертность. Также различия годовой смертности от всех причин между категориями пациентов с мягким и умеренным/тяжелым ОПП при их транзиторном течении не выявлено, что объясняется обратимостью ухудшения функции почек.

Таким образом, показано, что гемодинамические изменения, лежащие в основе развития дисфункции почек у пациентов ОИМ, ассоциируется с долгосрочной смертностью, особенно при транзиторном и персистентном течении умеренного/тяжелого ОПП.

### 4.3. Влияние ОПП на прогноз инфаркта миокарда

ОПП часто диагностируется среди госпитализированных пациентов и принято считать фактором риска госпитальной смертности. Однако связь тяжести ОПП с отдаленной смертностью изучена недостаточно. С.Р. Parikh et al. (2008) изучена смертность от всех причин в течение 10 лет наблюдения 147 тыс. пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда и ОПП. Тяжесть ОПП определяли по приросту абсолютного уровня sCr и пациенты были распределены на 4 категории: 1) отсутствие ОПП (увеличение sCr  $\leq$  0,2 мг/дл); 2) мягкое ОПП (повышение sCr на 0,3-0,4 мг/дл); умеренное ОПП (повышение sCr на 0,5-0,9 мг/дл); 4) тяжелое ОПП (повышение sCr  $\geq$  1,0 мг/дл).

В общей группе у 19,4% пациентов выявлялось ОПП, в том числе у 7,1% мягкое ОПП, у 7,1% умеренное ОПП и у 5,2% тяжелое ОПП. 10-летняя выживаемость среди пациентов с тяжелым ОПП составила менее 10%, у пациентов с мягким ОПП – 12,2%, с умеренным ОПП – 21,1% и при отсутствии ОПП – 31,7%. Скорректированная величина ОР смерти у амбулаторных пациентов за 10 лет наблюдения составила: при мягком ОПП – 1,15, при умеренном ОПП – 1,23 и при тяжелом ОПП – 1,33. Аналогичные результаты получены при повторном анализе данных относительно госпитальной летальности в различных группах риска. Показано, что умеренное и тяжелое ОПП сопоставимы по силе с другими известными коррелятами сердечно-сосудистой смертности.

М.Г. Shlipak et al. (2002) у 130 тыс. пожилых пациентов, перенесших ОИМ, и получавших стационарное лечение, изучали влияние сохранности функций почек на выживаемость в течение 12 мес. Из них у 82 455 пациентов (1-я группа) функция почек была в норме (sCr < 1,5 мг/дл); у 36 756 пациентов (2-я группа) выявлено мягкое нарушение функции почек (sCr 1,5-2,4 мг/дл) и у 10 888 пациентов – умеренное снижение функции почек (sCr 2,5-3,9 мг/дл). По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек пациенты умеренным ОПП, как правило, не получали аспирин, бета-

адреноблокаторы, тромболитическую терапию, им в период госпитализации ангиографии и ангиопластики не проводилось.

Показано, что летальность в течение первого года в 1-й группе составила 24%, во 2-й группе – 46% и в 3-й группе – 66% ( $p < 0,001$ ). После поправки на пациенты и особенности лечения мягкое и умеренное ОПП были ассоциированы со значительным повышением ОР смерти в первый месяц наблюдения: 1,68 и 2,35 соответственно. Высокий уровень летальности сохранялся в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда. Таким образом, выявлено, что сниженная функция почек является независимым фактором риска у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Полагается, что использование интервенционных коронарных процедур может улучшить лечение пациентов с высоким риском.

О.Л. Барбараш и соавт. (2013) изучали частоту выявления и выраженность дисфункции почек, а также ее прогностическое значение у 529 больных ОИМ с подъемом сегмента ST и мультифокальным атеросклерозом. Госпитальная летальность составила 10,9%. Через год смертельные исходы зарегистрированы у 39 (9,8%) больных. При расчете СКФ выявлено, что у 35,5% больных СКФ составила 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и у 4,9% – менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При начальном проявлении мультифокального атеросклероза (стенозы до 30%) выявлялось прогрессивное снижение средних показателей клиренса креатинина и СКФ. Сделан вывод, что у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, любое проявление периферического атеросклероза и нарушение дисфункции почек следует рассматривать как независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений.

Н. Satoh et al. (2012) у 2266 пациентов с ОИМ изучали прогностическое значение снижения СКФ в отношении госпитальной смертности. Пациенты были классифицированы на 4 группы в зависимости от величины СКФ, рассчитанной по формуле MDRD. В период лечения в стационаре умерли 110 пациентов (4,9%). В группе пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> госпитальная смертность составила 2,3%, в группе с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 5,4%, в группе с СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 24,1% и в группе с СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 23,1%. ОР госпитальной кардиальной смерти по

сравнению с СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у пациентов с СКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составил 8,43 и у пациентов с СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 5,47. Таким образом, величина СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> как пороговый критерий является независимым фактором риска госпитальной летальности при ОИМ.

Таким образом, ОПП имеет независимую связь с долгосрочной смертностью и она коррелирует с тяжестью ОПП. Эти результаты должны стимулировать разработку мер относительно диспансерного наблюдения больных, перенесших ОПП.

Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что снижение функции почек ассоциировано с худшими клиническими исходами у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST после ЧКВ. С.М. Gibson et al. (2003) пытались выяснить, ухудшает ли прогноз ОИМ с подъемом сегмента ST после проведенной *тромболитической терапии* (ТЛТ) сниженная функция почек. Для этого авторами были выбраны данные из клинических исследований TIMI-10 и TIMI-14 (Thrombolysis In Myocardial Infarction study), а также из исследования InTIME-II (Intravenous NPA for the Treatment of Infarcting Myocardium Early), в которых сравнивалась эффективность применения различных тромболитиков – алтеплазе, ланотеплазе, тенектеплазе, метаплазе.

Выявлено, что в каждой риск-категории, определяемой по шкале TIMI у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST (категории: 0–2; 3–4 и ≥5), 30-дневная смертность увеличивается пошагово в зависимости от уровня sCr в группах пациентов с нормальным уровнем sCr (<1,2 мг/дл), незначительным увеличением sCr (от 1,2 до 2 мг/дл) и серьезным снижением функции почек (sCr > 2,0 мг/дл) (p < 0,001). Также отмечено, что в группе пациентов с нормальной функцией почек клиренс креатинина (CrCl) составил ≥ 90 мл/мин, при незначительном (мягком) снижении почечной функции – 60-89 мл/мин, умеренно сниженной функции – 30-59 мл/мин и выраженном снижении – ниже 30 мл/мин (p < 0,001).

Снижение функции почек достоверно коррелировало с увеличением смертности даже после поправки на другие корреляты смертности. Так, ОР смерти в группе пациентов с незначительным увеличением sCr составил 1,52 (p < 0,001) и в группе пациентов с

серьезным снижением почечной функции – 3,73 ( $p<0,001$ ). Также различие смертности с учетом клиренса креатинина в группах было достоверно: при мягком ОПП – ОР смерти 1,38 ( $p=0,006$ ), умеренном ОПП – 2,06 ( $p<0,001$ ) и тяжелом ОПП – 3,81 ( $p<0,001$ ).

Таким образом, у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST увеличение sCr или снижение клиренса креатинина коррелирует с повышенной смертностью независимо от наличия других факторов риска и проведения ТЛТ. Эта связь, кажется, не обусловлена низкой эффективностью ТЛТ или наличием застой ХСН.

М.В. Мензоров и соавт. (2012) оценили частоту и выраженность ОПП по критериям RIFLE и AKIN у 146 больных ОИМ с подъемом сегмента ST, а также определяли связь ОПП с летальностью и эффективностью ТЛТ стрептокиназой. ТЛТ была эффективна у 104 (71%) больных. ОПП выявлено у 74 (51%) пациентов по критериям RIFLE по sCr и у 86 (59%), по критериям AKIN по sCr и у 51 (35%) по критериям обоим критериям. Умерли 8 (5%) больных. Результаты логистического регрессионного анализа свидетельствовали, что ОПП по RIFLE или AKIN, независимо от пола, возраста и времени от возникновения клинической картины до момента госпитализации, ассоциировано с летальностью (ОР – 12,9;  $p=0,002$ ). Таким образом, наличие ОПП ассоциировано с отсутствием эффекта от ТЛТ и повышением летальности.

T. Kümler et al. (2011) также изучали прогностическое значение функции почек у 6653 пациентов, перенесших ОИМ, в зависимости от применения ТЛТ. При этом ретроспективно анализировались данные исследования TRACE (the Trandolapril Cardiac Evaluation study) среди пациентов, наблюдавшихся в течение более 15 лет после инфаркта миокарда. Пациенты были разделены на 4 группы с учетом уровня sCr: 1-я группа – 60 мкмоль/л и ниже; 2-я группа – 60-75 мкмоль/л; 3-я группа – 120-180 мкмоль/л и 4-я группа – выше 180 мкмоль/л. Различие в зависимости от применения ТЛТ между группами было статистически значимо ( $p=0,007$ ). В общей группе ОР смерти составил 1,37, а в группе пациентов, которым не проводилось ТЛТ, – 1,37 и в группе пациентов с ТЛТ – 1,49. Аналогичная зависимость отмечена между группами пациентов с различной величиной СКФ, и в зависимости от применения ТЛТ ( $p=0,001$ ). Так, в общей группе ОР

смерти составил 1,24, в группе пациентов, не получивших ТЛТ, – 1,24 и в группе пациентов с ТЛТ – 1,13.

Таким образом, наиболее прогностическое значение СКФ и sCr отмечалось у пациентов, не получивших ТЛТ, однако по мере снижения функции почек различие ОР смерти становится менее значительным.

#### **4.4. Риск развития ОПП и прогноз у пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам**

Известно, что цистатин С является лучшим эндогенным маркером величины СКФ, чем sCr, и поэтому E. Ichimoto et al. (2009) оценивали прогностическое значение цистатина С у пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым в течение менее 24 часов от начала появления симптомов болезни проводилось ЧКВ. Сроки наблюдения составили  $5,6 \pm 2,8$  мес. Пациенты были классифицированы на 2 группы: в 1-й группе уровень цистатина С был высоким и во 2-й группе низким. В 1-й группе уровень смертности был выше, чем во 2-й группе: 15,2% против 2,6% ( $p=0,06$ ). Между двумя группами по уровню смертности, частоты повторных инфарктов миокарда, мозгового инсульта и хирургической реваскуляризации достоверного различия не выявлено. Однако частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации застойной ХСН в 1-й группе была выше, чем во 2-й группе: 15,2% против 0% ( $p=0,01$ ).

Выявлено, что реваскуляризация миокарда у большинства пациентов с ОИМ улучшает госпитальный и отдаленный прогноз. Однако, некоторые пациенты, несмотря на достижение реваскуляризации миокарда при ОИМ, остаются в группе высокого риска. Для выяснения причин различия эффектов ЧКВ у пациентов с ОИМ, подвергшихся к ЧКВ, представляет интерес изучение прогностического значения степени снижения почечных функций.

J. Kowalczyk et al. (2007) наблюдали 1486 пациентов ОИМ с подъемом сегмента ST, перенесшихся ЧКВ, в течение в среднем 29,7 месяцев. Из них у 13,1% пациентов в период наблюдения в

стационаре имело место хоть один раз повышение sCr выше 133 мкмоль/л (или  $> 1,5$  мг/дл), которые составляли основную группу. В контрольную группу вошли 86,9% пациентов с нормальной функцией почек. Пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от исходной функции почек: КИН выявлена у 6,1% пациентов; ХБП – у 4,4% пациентов, а у 2,6% пациентов при госпитализации была нормальная функция почек. Среди пациентов с КИН также были выделены 2 подгруппы с учетом наличия или отсутствия СД по 45 пациентов (по 3,05%).

Показано, что в основной группе отдаленная смертность по сравнению с контрольной группой значительно выше (10,3 и 38,7% соответственно;  $p < 0,001$ ) и особенно в подгруппах с ХБП (51,5%), КИН в сочетании с СД (46,7%) и КИН без СД (28,9%). Многомерный регрессионный анализ выявил, что снижение функции почек является независимым предиктором смерти от всех причин и в общей группе ОР составлял 2,23 ( $p < 0,001$ ). При этом самым важным фактором риска смерти является КИН у пациентов, страдающих СД: ОР = 3,5.

Также важно выяснить прогноз у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, подвергнутых ЧКВ, в зависимости от сохранности функции почек. В клиническом исследовании SWEDHEART (the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies) изучено влияние функционального состояния почек на прогноз у 23 262 пациентов в возрасте до 80 лет, которым выполнено ЧКВ по поводу ОИМ без подъема сегмента ST (Szummer K. et al., 2009).

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе пациенты получали только консервативное лечение; пациентам 2-й группы проводилась ЧКВ в течение 14 дней с момента госпитализации. Изучалось частота ЧКВ и смертность в зависимости от исходной функции почек. Выявлено, что количество пациентов, подвергнутых ЧКВ, по мере снижения функции почек, достоверно уменьшается: при СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 62% пациентов; при СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 55%; при 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 36%; при 15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 14%; при СКФ  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или диализ – 15% ( $p < 0,001$ ).

Смертность в течение года в группе пациентов, подвергнутых ЧКВ, была на 36% ниже ( $p < 0,001$ ), чем в 1-й группе. Выживаемость пациентов с мягким и умеренным ОПП по сравнению с нормальной почечной функцией достоверно не отличалось. Более низкая смертность была у пациентов, которым проводилось ЧКВ, и она уменьшалась по мере снижения функции почек, но не отличалась достоверно в группах пациентов с почечной недостаточностью ( $СКФ < 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или у тех пациентов, которые получали диализ (ОР – 1,61;  $p = 0,15$ ).

Таким образом, раннее выполнение ЧКВ ассоциируется с высокой одногодичной выживаемостью пациентов, перенесших инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, имеющих легкой или средней степени тяжести сниженной почечной функции. Но, выгода от ЧКВ снижается по мере уменьшения почечной функции, и становится не бесспорной при почечной недостаточности или у пациентов, находящихся на диализе [Gruberg L. et al., 2001].

G. Marenzi et al. (2010) у пациентов ОИМ с подъемом сегмента ST, осложненным кардиогенным шоком при госпитализации, в проспективном КИ изучали прогностическое значение ОПП. Пациентам проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация и первичное ЧКВ. ОПП было верифицировано как увеличение sCr более чем на 25% от исходного уровня. В целом, ОПП выявлялось у 52 пациентов (55%) и из них у 25% проводился гемодиализ. Показано, что возраст старше 75 лет, ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  и использование ИВЛ являются независимыми предикторами ОПП. Пациенты с ОПП в стационаре находились дольше, частота клинических осложнений и смертность была выше (50% против 2,2%;  $p < 0,001$ ), чем в группе пациентов без ОПП. Выявлено, что ОПП является сильным независимым предиктором госпитальной смертности.

Таким образом, ОПП у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST, осложненным кардиогенным шоком, является частым и обратимым осложнением, ассоциированным с худшим прогнозом.

Как известно, возраст и ХБП являются большими факторами, определяющими неблагоприятные кардиоваскулярные исходы. F. Cardarelli et al. (2009) анализировали кумулятивное влияние возраста и СКФ на госпитальную смертность у 169 826

пациентов ОИМ после ЧКВ. Ими пациенты были разделены на 3 группы: моложе 65 лет; 65-84 года (пожилые) и старше 85 лет (старческий возраст). Показано, что молодые пациенты по сравнению с пожилыми лицами меньше имеют сопутствующих заболеваний и многососудистых поражений коронарного русла, а также у них показатели СКФ выше, а смертность от всех причин ниже ( $p < 0,001$ ). Однако риск госпитальной смертности при тяжелом поражении почек (СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) по сравнению с сохранной функцией почек (СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) был выше у молодых пациентов (ОР – 7,58), чем у пожилых (ОР – 4,75) и стариков (ОР – 3,50).

Таким образом, исходно тяжелое поражение почек у молодых пациентов ассоциируется с более высоким риском госпитальной летальности, чем у пожилых пациентов и пациентов старческого возраста, перенесших ЧКВ.

Н. Koganei et al. (2008) изучали прогностическое значение почечной недостаточности у 1706 пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ. В группах с величиной СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ассоциированной с неэффективным первичным ЧКВ, ОР смерти составил 1,97 и 2,56 соответственно. В среднем 29 месяцев наблюдения ОР смерти у пациентов с успешным ЧКВ по сравнению с безуспешным ЧКВ составил: в группе с высокой СКФ 1,0 против 2,04; в группе с умеренно сниженной СКФ – 1,51 против 2,07 и в группе с низкой СКФ – 2,69 против 10,07.

Таким образом, величина СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ассоциируется с риском неэффективности ЧКВ и в свою очередь, неэффективность ЧКВ связана с отдаленной худшей выживаемостью у данной категории пациентов.

#### 4.5. Влияние ОПП на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Функция почек является предиктором смертности у пациентов с ОИМ, но ее влияние при длительном наблюдении изучено недостаточно. Т. Kümmler et al. (2011) изучали роль функции почек, оцененной с помощью определения СКФ, и уровня сывороточного

креатинина как независимого отдаленного прогностического фактора. Ими у 6653 пациентов, перенесших ОИМ, и включенных в исследование TRACE (the Trandolapril Cardiac Evaluation study), проводился ретроспективный анализ в течение более 10 лет наблюдения. Оценивали выживаемость по кривым Каплана-Мейера и учитывали смертность от всех причин. Величина СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ассоциированная с ХБП, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, отмечалась у 42% пациентов. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от величины СКФ (по формуле MDRD): 1-я группа - СКФ  $\geq 75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 2-я группа – СКФ 60-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 3-я группа – СКФ 45-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 4-я группа – ниже 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Весь период наблюдения был разделен на двухлетние интервалы. Анализ исходных данных показал, что пациенты со сниженной функцией почек были старше, имели больше коморбидных состояний, реже получали тромболитическую терапию, но часто использовали диуретики, имели часто и тяжелые проявления систолической сердечной недостаточности, у них реже диагностировался повторный инфаркт миокарда и легочные эмболии.

Авторами показано, что величина СКФ является прогностически значимым фактором в 3-4-й группах. С помощью многофакторного регрессионного анализа выявлено, что прогностический эффект СКФ наблюдается в течение 12 лет, а сывороточного креатинина – в течение 10 лет. Также показано, что СКФ обратно коррелирует со смертностью (рис. 3). Так, за 10 лет наблюдения в 1-й группе общая смертность составила 43,0%; во 2-й группе – 56,9%; в 3-й группе – 71,9% и в 4-й группе – 83,6%, а за 15 лет наблюдения – 57,7; 71,3; 83,6 и 95,4% соответственно.

Важность оценки функции почек как прогностического фактора демонстрирует изучение выживаемости в зависимости от величины СКФ с поправкой на возраст и пол через 2 года после инфаркта миокарда. К концу периода наблюдения сообщалось о 5231 смертельном случае (78,4%).

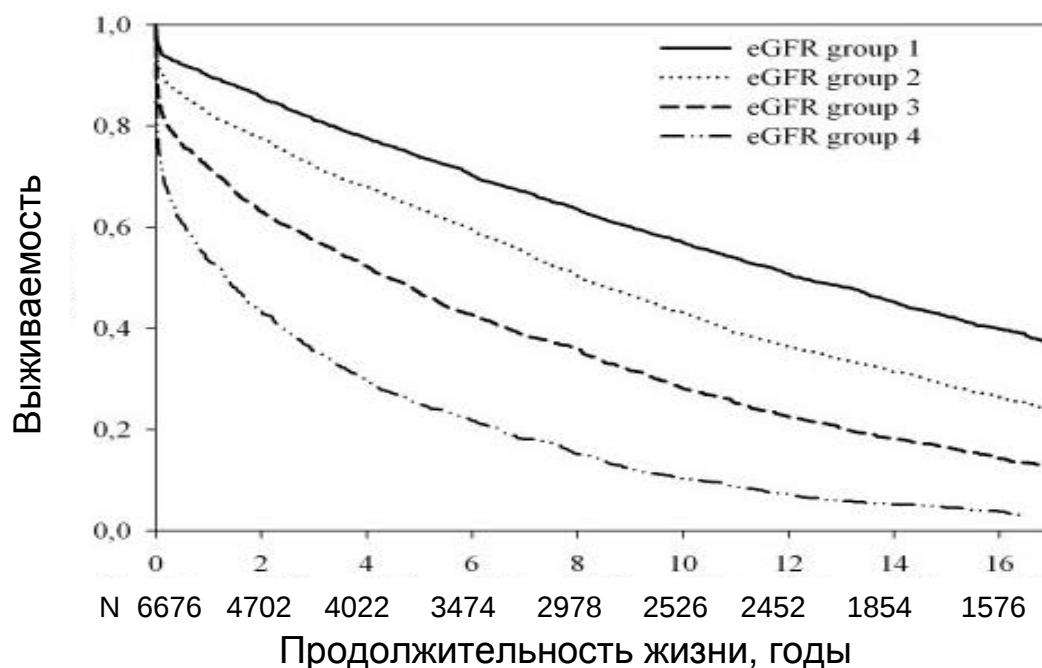


Рис. 3. Смертность от всех причин в группах, стратифицированных по величине СКФ.

Таким образом, однократно оцененная функция почек является сильным и независимым неблагоприятным прогностическим фактором в течение 10-12 лет наблюдения у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

#### 4.6. Особенности диагностики, течения и лечения инфаркта миокарда у больных с ХБП

У большинства больных ухудшение функции почек происходит постепенно, на протяжении десятков лет, и только небольшая часть пациентов доживает до терминальной стадии ХБП и появления необходимости в программном диализе или пересадке почки. Но чем более выражена почечная дисфункция, тем выше риск сердечно-сосудистой патологии. Так, при терминальной стадии ХПН сердечно-сосудистые осложнения возникают в среднем в 20-35 раз чаще, чем в общей популяции. Кардиологический больной с патологией почек – достаточно сложная клиническая задача даже для опытного врача.

Доказано, что сердечно-сосудистые события (а не прогрессирующее ухудшение функции почек) являются ведущей причиной смерти больных с ХБП. Даже небольшая почечная

дисфункция независимо от этиологии значительно увеличивает риск развития АГ, ИБС, ХСН и кардиоваскулярной смерти. Многие из больных с ХПН не доживают до терминальной стадии и появления потребности в диализе или трансплантации почки, погибая преждевременно именно от кардиоваскулярных событий.

Вклад ИБС в статистику причин смерти у нефрологических больных остается неизвестным, но, вероятно, в абсолютных цифрах он выше, чем в общей популяции (за счет очень высокого сердечно-сосудистого риска), а в относительных цифрах – ниже (за счет большей вероятности смерти лиц с ХБП от сердечной недостаточности). Среди лиц, получающих гемодиализ, клинически значимая ИБС выявляется в 33-46% случаев, ангиографические подтверждения поражения коронарных артерий – в 25-35% случаев; среди пациентов, перенесших трансплантацию почки, клинические и/или ангиографические подтверждения ИБС имеются в 11-15% случаев [Elsner D., 2001].

Почечная дисфункция ассоциирована с более высокими уровнями летальности, а также частоты рецидивов ишемии миокарда, повторного ИМ, инсульта, серьезных геморрагических осложнений, острой сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и желудочков. Даже слабая и умеренно выраженная почечная дисфункция является значимым независимым предиктором риска внутрибольничной смерти и развития геморрагических осложнений у больных с острым коронарным синдромом [Yerkey M.W. et al., 2004; Anavekar N.S. et al., 2004; Shlipak M.G. et al., 2005].

Эксперты полагают, что высокие уровни летальности от ИМ на фоне почечной недостаточности в большой мере обусловлены тем, что ИМ у таких пациентов сложнее диагностировать, и даже при установленном диагнозе большинство пациентов остаются «недолеченными». У врача крайне мало достоверных данных, подтверждающих необходимость и целесообразность той или иной тактики лечения у пациентов с ХБП. Больные с почечной дисфункцией далеко не всегда получают необходимой помощи в полном объеме, включая тромболизис или ЧКВ. С другой стороны, современная кардиология добилась значительных успехов в вопросах первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных событий, и

прогресс в этом отношении впечатляющий. Это означает, что можно добиться уменьшения кардиоваскулярного риска у сложной категории больных с ХБП, а значит – существенно повлиять на уровень их заболеваемости и летальности, улучшить прогноз и качество жизни.

Одним из информативных диагностических методов ИМ является определение уровня кардиальных биомаркеров – креатинфосфокиназы и тропонинов. Определение содержания кардиоспецифических биомаркеров в диагностике ИМ может быть полезным, если ориентироваться не на сам факт повышения уровней биомаркеров по сравнению с референсными, а на динамику этих показателей первые часы после предполагаемого сердечно-сосудистого события. Важно определение не только тропонина Т, но и тропонина I, последний реже повышается даже при терминальной стадии ХБП в отсутствие ишемии миокарда. В силу различий кинетики эти два биомаркера, по-разному реагируют на изменение функции почек. Уровень тропонина Т при почечной недостаточности может увеличиваться до 17-53%, тропонина I – до 7%. После диализа уровень тропонина Т в 86% случаев дополнительно повышается, а тропонина I чаще снижается [Dierkes J. et al., 2000].

Важно отметить, что если ИМ на фоне ХБП был диагностирован своевременно и правильно, то у данной категории пациентов лечение и вторичная профилактика обычно проводятся гораздо менее рационально, чем в общей популяции инфарктных больных. Так, по данным А.К. Berger et al. (2003),  $\beta$ -блокаторы при ОИМ и почечной дисфункции назначаются на 8% меньше, аспирин – на 15%, ингибиторы АПФ – на 22%. В исследовании R.S. Wright et al. (2002) была зарегистрирована низкая частота назначения тромболитической терапии (ТЛТ), аспирина и  $\beta$ -блокаторов (в среднем на 30%). Тем не менее, доказано, что многие агрессивные методы лечения при ОИМ не ухудшают, а улучшают выживаемость даже такой сложной категории пациентов, как лица с ХБП.

ТЛТ при ОКС с подъемом сегмента ST является патогенетической основой лечения у пациентов с ХБП. Следует отметить, что наличие патологии почек, само по себе, не упоминается ни в абсолютных, ни в относительных противопоказаниях к

тромболизису при ОИМ с подъемом ST. Не требуется корректировать дозы тромболитиков в зависимости от степени нарушения функции почек.

В руководстве Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению больных ОИМ с подъемом ST (2008) вопросам лечения пациентов с почечной дисфункцией уделяется крайне мало внимания. Однако все же подчеркнуто, что общие принципы, показания и противопоказания к лечению и вторичной профилактике у таких больных должны быть такими же, как и в общей популяции постинфарктных пациентов. Однако необходимо учитывать повышенный риск КИН при проведении ангиографии и ЧКВ, а также проявлять определенную осторожность при назначении таких препаратов, как ингибиторы АПФ, АРА II и диуретики [Van de Werf F. et al., 2008]. Кроме того, для большинства необходимых препаратов рекомендуется уменьшить дозу, если СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Аспирин и клопидогрел в настоящее время рекомендуются всем пациентам с ОКС, и для нефрологических больных нет оснований делать исключение. Дозы аспирина, клопидогрела и тиклопидина при ХБП не меняются. Доза нефракционированного гепарина для больных ХБП такая же, как при сохранной функции почек. Низкомолекулярные гепарины выводятся в основном почками, поэтому для большинства препаратов этой группы при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рекомендуется снижение дозы. Исключение составляет лишь тинзапарин, который не накапливается даже при СКФ 20 мл/мин. Фондапаринукс может использоваться при СКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Для пациентов I-III стадии ХБП препараты этой группы в клиническом исследовании ESPRIT подтвердили свою эффективность и безопасность (с учетом необходимости коррекции дозы в зависимости от выраженности почечной дисфункции).

Прямой ингибитор тромбина бивалирудин также продемонстрировал свои преимущества, в том числе у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Бивалирудин при лучшем профиле безопасности обеспечивал профилактику ишемических событий в той же степени, что и комбинация нефракционированного гепарина и блокатора P<sub>2b</sub>/P<sub>3a</sub> гликопротеиновых рецепторов. Бивалирудин на сегодняшний день является одним из немногих антикоагулянтов,

которые могут использоваться при любой стадии ХБП, включая терминальную (с соответствующей коррекцией дозы препарата).

Очень важно обеспечить адекватный контроль различных факторов риска, прежде всего – АГ и сахарного диабета. Для данной категории больных основными классами препаратов являются ингибиторы АПФ и/или АРА II. Препараты обоих классов доказали свою высокую эффективность не только в контроле АД, но и нефропротекции, в том числе для замедления скорости прогрессирования уже развившейся ХБП. К сожалению, гиперкалиемия нередко сопровождается тяжелой почечной дисфункцией, ограничивает возможности применения ингибиторов АПФ и титрования их доз до целевых значений.

Особое значение имеют  $\beta$ -блокаторы, которые широко применяются у нефрологических больных после ОИМ, в том числе и в связи с повышенным риском аритмических нарушений и внезапной сердечной смерти. Препараты этой группы улучшают систолическую функцию левого желудочка и увеличивают выживаемость больных. В проспективном плацебо-контролируемом КИ применение карведилола у пациентов, пребывающих на диализе в связи с терминальной стадией ХБП и имеющих дилатационную кардиомиопатию (ФВ<35%), за 2 года лечения позволило уменьшить размеры камер сердца, увеличить ФВ и добиться снижения риска смерти от всех причин на 49% [Cice G. et al., 2003].

Как и в общей популяции сердечно-сосудистых больных, значимой составляющей вторичной профилактики при ХБП является борьба с дислипидемией. В этом отношении целевые уровни липидов крови и предпочтительные методы лечения у нефрологических пациентов не отличаются. Целый ряд КИ (HPS, ASCOT, UK-HARP и др.) подтвердил, что различные статины (аторвастатин, симвастатин, правастатин) достаточно эффективны и безопасны у больных с нарушением функции почек, в том числе на терминальной стадии ХБП. Также показано, что статины за счет своих плеiotропных эффектов (противовоспалительного, иммуномодулирующего) способствуют замедлению прогрессирования ХПН.

Таким образом, диагностика, лечение и профилактика острых коронарных событий у больных с почечной дисфункцией должны

проводиться в полном объеме и столь же активно (агрессивно), как и в общей популяции сердечно-сосудистых больных (с сохранной функцией почек). Преимущества такой стратегии для этой категории пациентов даже выше, учитывая более высокий кардиоваскулярный риск, а возможные меры осторожности не должны существенно связывать врачу руки. Прежде всего, это касается реперфузионной терапии при ОИМ и мероприятий вторичной профилактики. При четком выполнении всех рекомендаций по стратификации риска, подбору методов терапии и дозированию лекарственных препаратов даже больной с терминальной стадией ХБП получает значительные преимущества по ранним исходам и отдаленному прогнозу.

## Раздел 5. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК, ОСЛОЖНИВШЕЕ РАННИЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ

Острое повреждение почек (ОПП) является нередким осложнением у пациентов, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам [Cerdea J. et al., 2008; Waikar S.S. et al., 2008; Amin A.P. et al., 2012]. Установлено, что ОПП имеет независимую связь с долгосрочной смертностью, и она коррелирует с тяжестью ОПП [Loef B.G. et al., 2005; Hobson C.E. et al., 2009; Coca S.G. et al., 2009]. Так, развитие ОПП после операции на сердце имеет относительный риск смерти 7,9 [Hobson C.E. et al., 2009]. По эпидемиологическим данным, в США в период с 2000 по 2009 гг. каждый год количество пациентов с ОПП увеличивалось на 10%, а количество смертей по этой причине возросло в два раза [Cerdea J. et al., 2008; Bagshaw S.M. et al., 2010].

В последние годы в регионах России создаются федеральные учреждения по оказанию высокотехнологичных видов медицинской помощи больным с социально-значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в первую очередь, их кардиохирургическое лечение, которое увеличивает риск возникновения ОПП в раннем послеоперационном периоде [Смирнов А.В. и соавт., 2009; Искендеров Б.Г. и соавт., 2013]. Так, известно, что кардиохирургическая операция особенно с применением ИК, а также рентгеноконтрастное ангиографическое исследование у этих больных являются предикторами ОПП и неблагоприятного ближайшего и отдаленного прогноза [Liangos O. et al., 2006; Brown J.R. et al., 2007].

Хирургическая коррекция клапанных пороков сердца направлена на устранение симптоматики или замедление прогрессирования ХСН, снижению риска кардиогенных тромбоэмболических осложнений, и тем самым, улучшению качества жизни и выживаемости этих больных [Jones J.M. et al., 2001]. В то же время кардиохирургическое вмешательство увеличивает операционный риск развития кардиоваскулярных, церебральных и ренальных осложнений, которые негативно отражаются на госпитальной летальности и отдаленной выживаемости оперированных больных [Loef B.G. et al., 2005; Brown

J.R. et al., 2006]. Также показано, что ХБП с величиной СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> резко увеличивает риск развития ОПП и смертность у больных, подвергнутых кардиохирургическому вмешательству [Lassnigg A. et al., 2004; Worley S. et al., 2005; Huang T.M. et al., 2011].

## 5.1. Информативность биомаркеров ОПП после операции на сердце

В настоящее время для диагностики ОПП у пациентов, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам, все шире используют биомаркеры повреждения почек. Как видно из диаграммы (рис. 4) наиболее ранним и чувствительным биомаркером повреждения почек, особенно у пациентов, подвергнутых операции АКШ, является липокалин, ассоциированный желатиной нейтрофилов (NGAL), который достигает максимальной концентрации в плазме спустя 3-6 часов от начала операции.

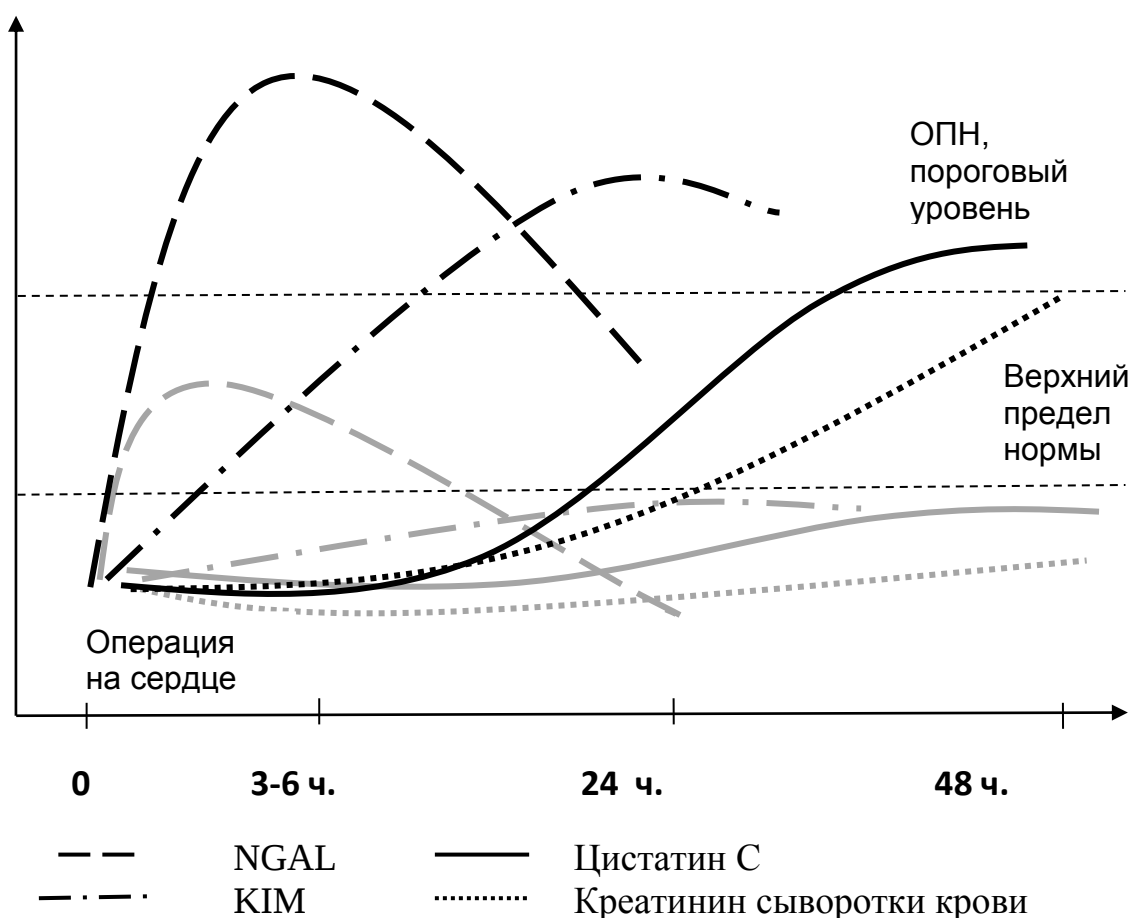


Рис. 4. Динамика биомаркеров после операции АКШ в зависимости от развития ОПП. Темными линиями обозначены больные с ОПП, а серыми линиями – больные без ОПП.

В отличие от других биомаркеров – цистатина С, молекулы повреждения почек (KIM-1) и sCr, концентрация липокалина, ассоциированного желатиназой нейтрофилов, увеличивается выше верхнего предела нормы не только у пациентов с ОПН, но у пациентов с легкой и средней тяжестью ОПП. Уровни цистатина С и KIM у пациентов с ОПН достигают максимума спустя 24 часа от начала операции и сохраняются в течение 48 часов. Однако необходимо отметить, что в отличие от риск-стратификации ОПП по RIFLE- и AKIN-критериям определения тяжести ОПП по биомаркерам повреждения почек пока не разработано.

Известно, что цистатин С является лучшим эндогенным маркером величины СКФ, чем sCr. Е. Ichimoto et al. (2009) оценивали прогностическое значение цистатина С у 71 пациента ОИМ с подъемом сегмента ST, которым выполнялось ЧКВ в течение первых 24 часов с начала появления симптомов заболевания. Сроки наблюдения составили  $5,6 \pm 2,8$  месяцев. С учетом содержания цистатина С пациенты были классифицированы на 2 группы: в 1-й группе уровень цистеина С был высоким и во 2-й группе низким. В 1-й группе по сравнению со 2-й группой уровень смертности была выше: 15,2% против 2,6% ( $p=0,06$ ). Между двумя группами по уровню смертности, частоты повторных инфарктов миокарда, мозгового инсульта и хирургической реваскуляризации достоверного различия не выявлено. Однако частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации застойной ХСН в 1-й группе была выше, чем во 2-й группе: 15,2% против 0% ( $p=0,01$ ).

## 5.2. Риск развития ОПП и прогноз после чрескожных коронарных вмешательств

Установлено, что реваскуляризация миокарда у большинства пациентов с ОИМ способствует улучшению госпитальных и отдаленных результатов. Однако, некоторые пациенты, несмотря на достижение реваскуляризации миокарда при ОИМ, остаются в группе высокого риска. Для выяснения причины различия эффектов ЧКВ у пациентов с ОИМ, подвергшихся к ЧКВ, представляет интерес

изучение прогностического значения степень снижения почечных функций.

J. Kowalczyk et al. (2007) наблюдали 1486 пациентов ОИМ с подъемом сегмента ST, перенесшихся ЧКВ, в течение в среднем 29,7 месяцев. Из них у 194 пациентов (13,1%) в период наблюдения в стационаре имело место хоть один раз повышение sCr выше 133 мкмоль/л (или  $> 1,5$  мг/дл), которые составляли основную группу. В контрольную группу вошли 1292 пациента (86,9%) с нормальной функцией почек. Пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от исходной функции почек: КИН выявлена у 6,1% пациентов; ХБП – у 4,4% пациентов, а у 2,6% пациентов при госпитализации была нормальная функция почек. Среди пациентов с КИН также были выделены 2 подгруппы с учетом наличия или отсутствия сахарного диабета (СД) по 45 пациентов (по 3,05%). E. Nikolsky et al. (2004) также выявили неблагоприятное влияние на прогноз наличие ХБП у пациентов с СД, подвергшихся ЧКВ.

Показано, что отдаленная смертность значительно выше ( $p < 0,001$ ) в основной группе (38,7%) и особенно в подгруппах с ХБП (51,5%), КИН в сочетании с СД (46,7%) и КИН без СД (28,9%), чем в контрольной группе (10,3%). Выявлено, что снижение функции почек является независимым предиктором смерти от всех причин в общей группе: ОР 2,23 ( $p < 0,001$ ). При этом самым важным фактором риска смерти является КИН у пациентов, страдающих СД (ОР = 3,5).

Также важно выяснить прогноз у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, подвергнутых ЧКВ, в зависимости от сохранности функции почек. В исследовании SWEDENEART пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе пациенты получали только консервативное лечение; во 2-й группе проводилась ЧКВ в течение 14 дней с момента госпитализации [Szummer K. et al., 2009]. Выявлено, что количество пациентов, подвергнутых ЧКВ, по мере снижения функции почек, достоверно уменьшается: при СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 62% пациентов; при СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 55%; при 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 36%; при 15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 14%; при СКФ  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/ диализ – 15% ( $p < 0,001$ ).

Смертность в течение года в группе пациентов, подвергнутых ЧКВ, была на 36% ниже (ОР – 0,64;  $p < 0,001$ ), чем в 1-й группе. Выживаемость пациентов с мягким и умеренным ОПП имело одинаковое различие по сравнению с нормальной почечной функцией. Более низкая смертность была у пациентов, которым проводилось ЧКВ, и она уменьшалась по мере снижения функции почек, но не отличалась достоверно в группах пациентов с почечной недостаточностью (СКФ  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или у тех пациентов, которые получали диализ (ОР – 1,61;  $p = 0,15$ ).

Таким образом, раннее выполнение ЧКВ ассоциируется с высокой одногодичной выживаемостью пациентов, перенесших инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, имеющих легкой или средней степени тяжести сниженной почечной функции. Но, выгода от ЧКВ снижается по мере уменьшения почечной функции, и становится не бесспорной при почечной недостаточности или у пациентов, находящихся на диализе [Gruberg L. et al., 2001].

G. Marenzi et al. (2010) у 97 пациентов ОИМ с подъемом сегмента ST, осложненным кардиогенным шоком при госпитализации, в проспективном исследовании изучали клиническое и прогностическое значение ОПП. Пациентам проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация и первичная ЧКВ. В целом, ОПП выявлялось у 55% пациентов и у 12 из них проводился диализ. Показано, что возраст старше 75 лет ( $p = 0,005$ ), ФВ левого желудочка менее 40% ( $p = 0,009$ ) и использование ИВЛ ( $p = 0,01$ ) являются независимыми предикторами ОПП. У пациентов с ОПП сердечно-сосудистые осложнения были чаще и смертность выше (50% против 2,2%;  $p < 0,001$ ), чем у пациентов без ОПП. Выявлено, что ОПП является сильным независимым предиктором госпитальной смертности (ОР – 12,3;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, ОПП у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST, осложненным кардиогенным шоком, является частым и обратимым осложнением, ассоциированным с худшим прогнозом.

Как известно, возраст и ХБП являются большими факторами, определяющими неблагоприятные кардиоваскулярные исходы. F. Cardarelli et al. (2009) анализировали кумулятивное влияние возраста и СКФ на госпитальную смертность у 169 826

пациентов с ОИМ после ЧКВ. Пациенты были разделены на 3 категории: молодые (<65 лет); пожилые (65-84 года) и старики (>85 лет). Показано, что молодые пациенты по сравнению с пожилыми лицами имели меньше сопутствующих заболеваний и многососудистых поражений коронарного русла, а также у них показатели СКФ выше, а смертность от всех осложнений ниже ( $p < 0,001$ ). Однако риск госпитальной смертности у пациентов с тяжелым поражением почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) по сравнению с сохранной функцией почек (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) был выше у молодых пациентов (ОР – 7,58), чем у пожилых пациентов (ОР – 4,75) и пациентов старческого возраста (ОР – 3,50).

Таким образом, исходно тяжелое поражение почек у молодых пациентов ассоциируется с более высоким риском госпитальной летальности, чем у пожилых пациентов и пациентов старческого возраста, перенесших ЧКВ.

Н. Koganei et al. (2008) изучали прогностическое значение почечной недостаточности у 1706 пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ. В группах пациентов с величиной СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ассоциированной с неэффективным первичным ЧКВ, риск смерти составил 1,97 и 2,56 соответственно. В среднем 29 месяцев наблюдения ОР смерти у пациентов с успешным ЧКВ по сравнению с безуспешным ЧКВ в группе с высокой СКФ составил 1,0 против 2,04, в группе с умеренно сниженной СКФ – 1,51 против 2,07 и в группе с низкой СКФ – 2,69 против 10,07.

Таким образом, величина СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ассоциируется с риском неэффективности ЧКВ и в свою очередь, неэффективность ЧКВ связана с отдаленной худшей выживаемостью у данной категории пациентов.

### **5.3. ОПП у пациентов с сохранной функцией почек, подвергшихся АКШ**

Известно, что, несмотря на реваскуляризацию миокарда и улучшение госпитальных и отдаленных результатов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, некоторые пациенты остаются в группе высокого риска [Kowalczyk J. et al., 2007; Wijns W. et al., 2010].

Нами у 548 пациентов (331 мужчина и 217 женщин) в возрасте от 42 до 68 лет ( $57,9 \pm 8,3$  года) изучалась частота развития и предикторы ОПП, подвергнутых операции АКШ и/или маммарно-коронарному шунтированию (МКШ) в плановом порядке с применением ИК. Коронарная ангиография у всех пациентов выполнялась за 2-4 недели до операции. Критериями исключения из исследования являлись больные с ренальной дисфункцией, установленной до операции.

ОПП диагностировали и классифицировали по уровню sCr, используя критерии RIFLE. С учетом динамики показателей sCr и СКФ после АКШ из 548 пациентов у 132 (24,1%) диагностировали ОПП. Пациенты по тяжести ОПП распределились на 3 группы: 1-я группа (RIFLE<sub>max</sub>-R) – 71 пациент (13,0%) с повышением креатинина на 0,3–0,49 мг/дл по сравнению с его уровнем при госпитализации; 2-я группа (RIFLE<sub>max</sub>-I) – 42 пациента (7,7%) с увеличением креатинина на 0,5–0,9 мг/дл и 3-я группа (RIFLE<sub>max</sub>-F) – 19 пациентов (3,5%) с увеличением креатинина более 1,0 мг/дл. Для прогнозирования исходов АКШ вычисляли суммарный операционный кардиальный риск по системе EuroSCORE (European system for cardiac operative risk evaluation) [Roques F. et al., 1999].

### ***5.3.1. Факторы риска развития ОПП у пациентов, подвергшихся АКШ***

По данным разных авторов, частота ОПП у пациентов, подвергнутых кардиохирургическим операциям, колеблется от 13 до 50% [Смирнов А.В. и соавт., 2009; Cerda J. et al., 2008; Waikar S.S. et al., 2008]. После АКШ и у пациентов с исходно сохранной функцией почек ОПП нами выявлено в 24,1% случаев. Частота тяжелого (RIFLE<sub>max</sub>-F стадии) и необратимого течения ОПП в нашем исследовании также была невысока: 3,5 и 2,3% соответственно.

Необходимо отметить, что относительно низкая частота ОПП не может быть объяснена только с выбранными диагностическими критериями ОПП, так как, недавние КИ показали одинаковую полезность в диагностике и точность в определении прогноза ОПП критериев RIFLE и AKIN у пациентов, перенесших операцию на сердце [Uchino S. et al., 2006; Haase M. et al., 2009]. Среди возможных причин этого следует отметить плановый характер операции АКШ.

Известно, что экстренное коронарное вмешательство, выполняемое у пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда, само по себе является фактором повышенного риска развития ОПП [Brown J.R. et al., 2006; Kowalczyk J., 2007; Coca S.G. et al., 2009]. Кроме того, экстренная операция, как правило, сопряжена с выполнением рентгеноконтрастного исследования – коронарной ангиографии перед операцией, что увеличивает риск возникновения КИН и, следовательно, риск развития ОПП [Sudarsky D. et al., 2011].

Корреляционный анализ у пациентов с ОПП выявил наиболее тесные и прямые связи sCr с хирургическими характеристиками, то есть продолжительностью операции и ИК, проведением послеоперационной медикаментозной инотропной поддержки и ИВЛ более 48 часов, а также анемией (табл. 10). Кроме того, выявлены достоверные корреляции тяжести ОПП с коморбидными состояниями – застойной ХСН, АГ и ФП и возрастом >60 лет, а также суммарным кардиоваскулярным риском – индексом EuroSCORE.

Таблица 10.

Корреляционные связи уровня sCr и факторов риска ОПП у пациентов, подвергнутых АКШ

| Независимые переменные                                   | Зависимая переменная – sCr |        |         |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------|---------|
|                                                          | R                          | t      | p       |
| Возраст > 60 лет                                         | 0,240                      | 2,817  | 0,006   |
| Женщины                                                  | 0,202                      | 2,352  | 0,020   |
| Артериальная гипертензия                                 | 0,223                      | 2,607  | 0,010   |
| Застойная ХСН                                            | 0,264                      | 3,117  | 0,002   |
| Индекс EuroSCORE                                         | 0,284                      | 3,383  | 0,001   |
| Ожирение (ИМТ > 29 кг/м <sup>2</sup> )                   | 0,162                      | 1,873  | 0,063   |
| ХОБЛ                                                     | 0,148                      | 1,705  | 0,091   |
| Фибрилляция предсердий                                   | 0,233                      | 2,727  | 0,007   |
| Продолжительность операции                               | 0,780                      | 14,228 | < 0,001 |
| Продолжительность ИК                                     | 0,398                      | 4,953  | < 0,001 |
| Медикаментозная инотропная поддержка после отключения ИК | 0,255                      | 3,002  | 0,003   |
| ИВЛ после операции более 48 часов                        | 0,287                      | 3,419  | < 0,001 |
| Анемия, Hb < 110 г/л                                     | 0,250                      | 2,945  | 0,004   |

Анализ предикторов ОПП у больных с интактной функцией почек, подвергшихся АКШ, выявил преобладание женщин по сравнению с больными без ОПП: 49,2% против 36,5% ( $p=0,013$ ) (табл. 11). Средний возраст пациентов с ОПП был достоверно выше, чем у пациентов без ОПП ( $p=0,01$ ). Индекс EuroSCORE у пациентов с ОПП достоверно превышал таковой у пациентов без ОПП ( $p=0,003$ ). Высокий риск ( $\geq 6$  баллов) перед операцией был у 87,1% пациентов с ОПП и у 30,8% пациентов – без ОПП.

Таблица 11.

Сравнение исходных характеристик в группах (n / %)

| Признаки                                                | Пациенты<br>без ОПП<br>(n = 416) | Пациенты<br>с ОПП<br>(n = 132) | p                                |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Женщины (n = 217)                                       | 152 / 36,5                       | 65 / 49,2                      | $\chi^2 = 6,24$ ;<br>$p = 0,013$ |
| Возраст, годы (M $\pm$ SD)                              | 54,1 $\pm$ 3,5                   | 61,3 $\pm$ 4,5                 | $p = 0,01$                       |
| Инфаркт миокарда в анамнезе                             | 93 / 22,4                        | 48 / 36,4                      | $\chi^2 = 9,57$<br>$p = 0,002$   |
| Индекс EuroSCORE, баллы (M $\pm$ SD)                    | 5,6 $\pm$ 0,8                    | 9,4 $\pm$ 1,0                  | $p = 0,003$                      |
| <b>Коморбидные состояния</b>                            |                                  |                                |                                  |
| Артериальная гипертензия<br>(АД >140/90 мм рт. ст.)     | 116 / 39,9                       | 72 / 54,5                      | $\chi^2 = 8,16$<br>$p = 0,004$   |
| Хроническая обструктивная болезнь<br>легких (ХОБЛ)      | 56 / 13,5                        | 29 / 22,0                      | $\chi^2 = 4,90$<br>$p = 0,027$   |
| Постоянная форма ФП                                     | 59 / 14,2                        | 33 / 25,0                      | $\chi^2 = 7,64$<br>$p = 0,006$   |
| ХСН III-IV ФК                                           | 36 / 8,7                         | 25 / 18,9                      | $\chi^2 = 9,70$<br>$p = 0,002$   |
| Анемия (Hb < 110 г/л)                                   | 32 / 7,7                         | 20 / 15,2                      | $\chi^2 = 5,65$<br>$p = 0,017$   |
| Ожирение<br>(индекс массы тела > 29 кг/м <sup>2</sup> ) | 75 / 18,0                        | 37 / 29,5                      | $\chi^2 = 5,56$<br>$p = 0,018$   |
| <b>Функция почек</b>                                    |                                  |                                |                                  |
| Уровень sCr, мг/дл (M $\pm$ SD)                         | 0,91 $\pm$ 0,07                  | 0,92 $\pm$ 0,06                | $p = 0,107$                      |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M $\pm$ SD)            | 87,8 $\pm$ 6,7                   | 86,6 $\pm$ 6,5                 | $p = 0,093$                      |

Наиболее часто развитие ОПП ассоциировалось с наличием в анамнезе постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) и застойной ХСН. Кроме того, при наличии ожирения, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и анемии достоверно чаще выявлялось ОПП. В сравниваемых группах исходные показатели СКФ и sCr были в пределах нормы и различались недостоверно.

### ***5.3.2. Влияние ОПП на частоту сердечно-сосудистых осложнений в ранний период после АКШ***

Максимальные уровни SCr и показатели СКФ, выявляемые после операции, на основании которых пациенты были верифицированы на различные стадии ОПП, достоверно отличались по сравнению с пациентами без ОПП (табл. 12). Также выявлены межгрупповые различия этих показателей у пациентов с ОПП.

Следует отметить, что между группами пациентов с ОПП и без него выявлены достоверные различия по хирургическим характеристикам. Так, продолжительность операции у пациентов без ОПП была достоверно меньше, чем у пациентов с ОПП, за исключением пациентов 1-й группы с ОПП ( $p=0,086$ ). Продолжительность ИК как в общей группе, так и в отдельных группах пациентов с ОПП была достоверно больше, чем у пациентов без ОПП. Выявлено, что в группе пациентов с ОПП, за исключением 1-й группы, количество выполняемых сосудистых шунтов достоверно больше, чем у пациентов без ОПП.

Кроме того, при необходимости проведения после операции искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение более 48 часов частота ОПП резко возрастала. Так, в общей группе пациентов с ОПП частота эпизодов ИВЛ более 48 часов по сравнению с пациентами без ОПП была в 3 раза выше ( $\chi^2 = 18,34$ ;  $p<0,001$ ), и в 3-й группе она составила 57,9%. Целесообразность инотропной медикаментозной поддержки после отключения ИК продиктована важностью стабилизации гемодинамики у пациентов с неэффективным кровообращением, что отразилось на частоте и тяжести ОПП.

Таблица 12.

Сравнение показателей функции почек и хирургических характеристик АКШ в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с ОПП и без него ( $M \pm SD$ )

| Признаки                                                                                                                         | Пациенты<br>без ОПП<br>(n = 416) | Пациенты с ОПП (n = 132) |                        |                        |                        | p      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------|
|                                                                                                                                  |                                  | Все случаи<br>ОПП        | 1-я группа<br>(n = 71) | 2-я группа<br>(n = 42) | 3-я группа<br>(n = 19) |        |
| <b>Функция почек после операции:</b>                                                                                             |                                  |                          |                        |                        |                        |        |
| Максимальные уровни sCr, мг/дл                                                                                                   | 0,94±0,06                        | 1,99±0,92                | 1,44 ± 0,09            | 1,92 ± 0,34            | 4,07 ± 0,97            | <0,001 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                                                                                  | 85,8 ± 5,6                       | 46,7±12,9                | 56,7 ± 6,1             | 39,6 ± 4,2             | 24,7 ± 2,7             | <0,001 |
| <b>Хирургические характеристики:</b>                                                                                             |                                  |                          |                        |                        |                        |        |
| Длительность операции, мин                                                                                                       | 119,8±11,8                       | 149,0±23,3               | 132,4 ± 9,7            | 157,9±10,7             | 191,2±13,8             | <0,001 |
| Длительность ИК, мин                                                                                                             | 75,3±8,6                         | 93,7±16,3                | 85,8 ± 11,4            | 96,0 ± 12,4            | 118,1±13,5             | <0,001 |
| Количество сосудистых шунтов                                                                                                     | 2,9 ± 0,7                        | 3,7 ± 1,0                | 3,4 ± 1,0              | 3,9 ± 0,8              | 4,6 ± 1,1              | <0,001 |
| ИВЛ после операции > 48 ч. (n /%)                                                                                                | 31 / 7,5                         | 28 / 21,2                | 9 / 12,7               | 11 / 26,2              | 8 / 42,1               | <0,001 |
| Медикаментозная инотропная<br>поддержка после ИК > 24 ч. (n /%)                                                                  | 92 / 22,1                        | 47 / 26,8                | 19 / 31,0              | 17 / 40,5              | 11 / 57,9              | 0,003  |
| Анемия после операции<br>(Hb<110 г/л), n/%                                                                                       | 249 / 59,9                       | 98 / 74,2                | 48 / 67,6              | 33 / 78,6              | 17 / 89,5              | 0,004  |
| Примечание: ИК – искусственное кровообращение; ИВЛ – искусственная вентиляция легких. p – сравнение<br>больных с ОПП и без него. |                                  |                          |                        |                        |                        |        |

Такая терапия проводилась в целом у 31,0% пациентов, перенесших АКШ, в том числе в группе пациентов без ОПП в 21,9% случаев и в группе пациентов с ОПП в 59,8% ( $\chi^2 = 65,76$ ;  $p < 0,001$ ). В послеоперационном периоде анемия ( $Hb < 110$  г/л) чаще выявлялась у пациентов с ОПП по сравнению с пациентами без ОПП ( $\chi^2 = 8,32$ ;  $p = 0,004$ ), хотя различие между 1-й группой и пациентами без ОПП недостоверно ( $\chi^2 = 1,22$ ;  $p = 0,267$ ).

А. Lassnigg et al. (2004) в проспективном КИ у пациентов, подвергнутых кардиоторакальным вмешательствам, изучали влияние периоперационных изменений sCr на частоту сердечно-сосудистых и хирургических событий, госпитальную и долгосрочную смертность и потребность в ЗПТ в связи с развитием ОПН. Пациенты в зависимости от динамики sCr в течение 48 часов после операции были разделены на 4 группы (рис. 5): 1) пациенты со значительным ( $\infty-0,3$  мг/дл) и незначительным снижением sCr ( $0,3-0$  мг/дл) служили как контрольные группы; 3) пациенты с незначительным увеличением sCr ( $0-0,5$  мг/дл); 4) пациенты со значительным увеличением sCr ( $0,5-\infty$  мг/дл). Естественно, такое деление является произвольным.

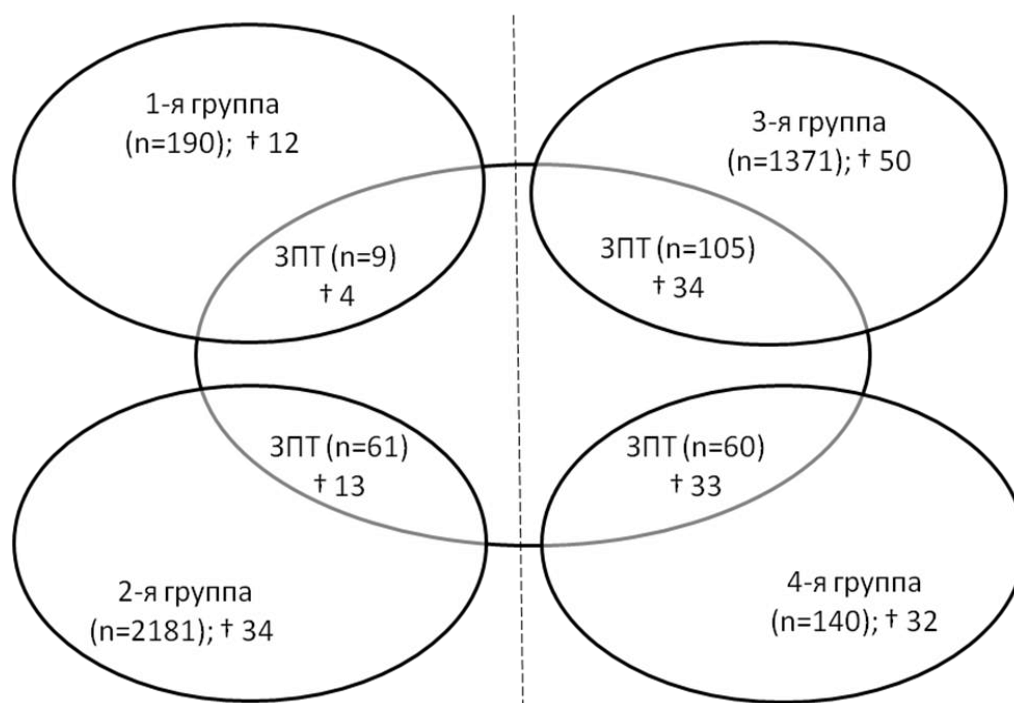


Рис. 5. † – количество сердечно-сосудистых и хирургических событий.

Различные послеоперационные события (сепсис, остановка сердца с успешной реанимацией) могут вызвать ОПН и потребность в ЗПТ. Показано, что ЗПТ после операции имеет ограничений у больных с ранним незначительным увеличением sCr, и только 25% больных, имеющих раннее увеличение sCr более 0,5 мг/дл, нуждались в ЗПТ. Таким образом, показано, что даже незначительные изменения функций почек влияют на исходы операции.

### ***5.3.3. Исходы ОПП у пациентов, подвергшихся операции АКШ***

Исходы ОПП оценивали путем сравнения уровня sCr при выписке из стационара с его уровнем до операции и максимальным значением после операции [Hobson С.Е. et al., 2009]. Считалось, что почечная функция полностью восстановлена (транзиторное ОПП), если уровень sCr имел тенденцию к уменьшению, но превышал его исходный уровень не более чем на 50%. При неполном восстановлении функции почек (персистирующее ОПП) уровень sCr оказался более чем на 50% выше от исходного уровня, и не было потребности в гемодиализе. Наконец, отсутствие восстановления почечной функции (необратимое или стойкое ОПП) подразумевало переход в терминальную стадию почечной недостаточности с наличием потребности в гемодиализе.

В период пребывания пациентов в стационаре от 3 до 8 недель, транзиторное ОПП выявлено у 59,1% пациентов, персистирующее ОПП – у 38,6% пациентов и стойкое ОПП – у 2,3% пациентов исключительно 3-й группы (табл. 13). Госпитальная летальность среди пациентов без ОПП составила 2,2%, а у пациентов с ОПП – 7,6% ( $\chi^2 = 7,23$ ;  $p=0,007$ ), в том числе в 3-й группе – 26,3%. Также отмечено достоверное различие летальности между 1-й и 3-й группами пациентов с ОПП ( $\chi^2=11,21$ ;  $p=0,008$ ). Гемодиализ проводился у 7 пациентов (36,8%) в 3-й группе. Койко-дни, проведенные пациентами без ОПП, были достоверно меньше, чем в общей группе с ОПП:  $11,9 \pm 1,4$  и  $17,0 \pm 4,9$  соответственно ( $p<0,001$ ).

Таблица 13.

Исходы ОПП перед выпиской пациентов из стационара (n/%)

| Течение и исходы ОПП        | 1-я группа<br>(n = 71) | 2-я группа<br>(n = 42) | 3-я группа<br>(n = 19) |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Транзиторное ОПП (n = 78)   | 50 / 70,4              | 22 / 52,4              | 6 / 31,6               |
| Персистирующее ОПП (n = 51) | 21 / 29,6              | 20 / 47,6              | 10 / 52,6              |
| Стойкое ОПП (n = 3)         | 0 / 0                  | 0 / 0                  | 3 / 15,8               |
| Госпитальная летальность    | 1 / 1,4                | 4 / 9,5                | 5 / 26,3               |
| Гемодиализ                  | 0 / 0                  | 0 / 0                  | 7 / 36,9               |
| Койки-дни, (M±SD)           | 13,7±2,0               | 18,1±2,2               | 26,3±3,8               |

Таким образом, у пациентов с интактной функцией почек, подвергнутых АКШ, даже при отсутствии ранних послеоперационных осложнений и симультанных вмешательств, ОПП диагностируется в 24,1% случаев. При этом наиболее значимыми предикторами ОПП являются хирургические факторы, в частности, продолжительность операции и ИК, необходимость проведения ИВЛ и инотропной медикаментозной терапии более 48 часов после операции, а также такие коморбидные состояния как постоянная форма ФП, застойная ХСН, АГ и возраст выше 60 лет.

#### ***5.3.4. Госпитальная и отдаленная смертность у пациентов с послеоперационным ОПП***

Также следует отметить, что по мере увеличения снижения уровня sCr риск 30-суточной смертности увеличивается прогрессивно (рис. 6). Так, A. Lassnigg et al. (2004) показали, что кривая, отражающая динамику госпитальной летальности в зависимости от периоперационных изменений sCr напоминает букву U. Выявлено достоверное различие в 30-суточной смертности между пациентами, имеющими незначительное увеличение sCr в пределах 0,2-0,3 мг/дл, и пациентами общей смежной группы (8 и 1,2% соответственно).

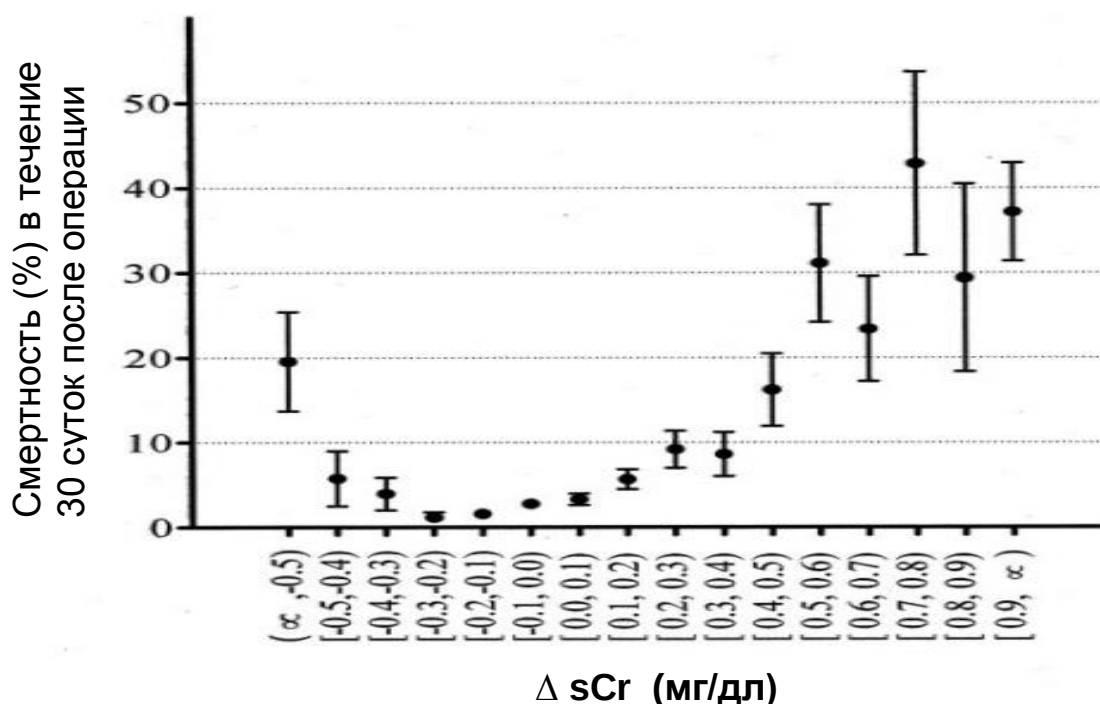


Рис. 6. Госпитальная летальность и изменения уровня sCr в течение 48 ч после операции на сердце. Распределение максимальных уровней sCr и смертность вычисляли для интервалов sCr 0,1 мг/дл. [по A. Lassnigg et al. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1597-1605].

Важно отметить, что в группе пациентов со значительным снижением sCr ( $-\infty$ –0,5 мг/дл), так же как и при увеличении sCr, кривая смертности растет и 30-суточная летальность составляет 20%. Это свидетельствует о необходимости выделения группы пациентов со значительным снижением уровня sCr.

Таким образом, любое увеличение, но также значительное уменьшение sCr увеличивает риск периоперационной смерти после кардиоторакального вмешательства.

В отличие от очевидного эффекта изменений sCr на госпитальную смертность, влияние периоперационных изменений sCr и предшествующих коморбидных заболеваний на долгосрочный прогноз изучено недостаточно. Показано, что пациенты, которые пережили первые 30 суток после операции, имеют достаточное восстановление почечных функций и одинаковый долгосрочный прогноз, как и пациенты без преходящих нарушений почечных функций. Другая причина ослабления эффекта sCr на более позднюю

смертность состоит в том, что пациенты с высоким риском обычно умирают рано в течение первых 30 суток, и в результате остаются пациенты с более низким риском.

Госпитальная летальность в нашем исследовании была ниже, чем в исследовании, проведенном С.Е. Hobson et al. (2009), которое включало более 4000 кардиохирургических пациентов, и она составила 7,6 и 8,9% соответственно. Это объясняется такими обстоятельствами как плановый характер операции, исключение из исследования пациентов с ранними (в течение 48 часов) хирургическими осложнениями, требующими рестернотомии, которые резко увеличивает риск ОПП и госпитальная летальность достигает 80% [Loef B.G. et al., 2005; Coca S.G. et al., 2009].

Таким образом, доказано, что даже минимальное увеличение, особенно удивительно, что и уменьшение sCr ассоциируется с ростом смертности. У любого пациента, у которого в раннем послеоперационном периоде выявляются незначительные изменения sCr даже в пределах нормального диапазона показателя, являются серьезными для последствий операции и могут появиться сердечно-сосудистые события. Поэтому клиницист должен исключить потенциальные причины ухудшения почечной функции у пациентов, подвергнутых кардиохирургическому вмешательству, особенно в ранний послеоперационный период, когда пациент имеет риск умереть.

## Раздел 6. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

### 6.1. Риск развития ОПП и прогноз у больных с почечной дисфункцией, подвергшихся АКШ

Последние годы большое внимание уделяется изучению кардиоренальных взаимоотношений у кардиологических больных в связи с постоянно увеличивающейся частотой коморбидных почечных и сердечно-сосудистых заболеваний [Мухин Н.А. и др., 2003; Bagshaw S.M. et al., 2010; Go A.S. et al., 2004]. Введение в клиническую практику понятий о ХБП и ОПП способствовало обоснованию общности патогенетических механизмов кардиальных и ренальных поражений, взаимоотягощающих неблагоприятных прогностических факторов, а также потенцирующих эффектов кардио- и нефропротективной терапии [Смирнов А.В и соавт., 2009; Аксай А. et al., 2010; Levey A.S. et al., 2005].

Благодаря расширению сети оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи населению в Российской Федерации, включая кардиохирургическое лечение больных с ИБС, возникает реальная потребность в изучении влияния послеоперационного ОПП и предшествующей ХБП на ближайший и отдаленный прогноз. Прогностическое значение ХБП у больных, подвергнутых АКШ, расценивается неоднозначно. Так, одни авторы дисфункцию почек рассматривают как неблагоприятный фактор риска, которая усугубляет прогноз раннего послеоперационного периода и увеличивает госпитальную летальность [Huang T.M. et al., 2011; Worley S. et al., 2005]. Однако другие авторы подчеркивают положительное влияние операции АКШ для восстановления функции почек и, тем самым, улучшения кардиоренального прогноза [Khosla N. et al., 2009; Singh P. et al., 2010].

Нами проводилось исследование, целью которого явилось определение факторов риска и особенностей течения ОПП у больных ХБП, подвергнутых АКШ, а также изучение влияния сниженной

клубочковой фильтрации почек на ближайший и отдаленный прогноз [Искендеров Б.Г. и др., 2013].

В клиническое исследование включили 487 больных (294 мужчин и 193 женщин) в возрасте от 45 до 68 лет (средний возраст  $58,0 \pm 7,6$  лет), которым в плановом порядке выполнялось АКШ и/или маммарно-коронарное шунтирование (МКШ). После выписки из стационара больные наблюдались амбулаторно в течение 3 лет.

До операции у 330 больных (67,8%) диагностировалась ХБП 2 и 3а стадии, а у 157 больных (32,2%) отсутствовали клинικο-лабораторных и инструментальных признаков ХБП и СКФ была выше 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Из исследования исключались: больные, перенесшие инфаркт миокарда и мозговой инсульт в последние 90 дней до операции; первичные заболевания почек; операции реваскуляризации миокарда в анамнезе; клапанные пороки сердца.

ОПП диагностировали и классифицировали по уровню sCr, используя критерии RIFLE [Смирнов А.В. и соавт., 2009; Bellomo R. et al., 2007]. С учетом динамики sCr в течение 7 суток после операции ОПП диагностировано у 196 больных (59,4%) с ХБП и у 40 больных (25,5%) без ХБП.

В зависимости от предшествующей ХБП и развившегося после операции ОПП гендерного различия между сравниваемыми группами не выявлено (табл. 14). Однако средний возраст больных с ОПП независимо от наличия ХБП оказался достоверно выше. Больные с предшествующей ХБП часто в анамнезе имели инфаркт миокарда ( $p=0,02$ ), мозговой инсульт ( $p=0,03$ ), ХСН II-III ФК ( $p=0,009$ ), СД 2 типа ( $p=0,03$ ), АГ ( $p=0,008$ ), постоянную форму ФП ( $p=0,046$ ) и анемию (гемоглобин ниже 110 г/л) ( $p=0,037$ ). В группе больных, не имеющих предшествующей ХБП, но с ОПП по сравнению с больными без ОПП достоверно чаще отмечались АГ ( $p=0,026$ ) и ХСН II-III ФК ( $p=0,034$ ). Все это свидетельствуют о том, что наличие и выраженность поражений сердечно-сосудистой системы являются факторами повышенного риска развития ОПП в раннем периоде после АКШ независимо от наличия ХБП [Worley S. et al., 2005; Lombardi R. et al., 2008].

Таблица 14.

Сравнение исходных показателей больных в группах в зависимости от развития ОПП после операции АКШ (n / %)

| Признаки                                                                                                                                                                                                            | Больные с ХБП (n = 330) |                      |           | Больные без ХБП (n = 235) |                      |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------|---------------------------|----------------------|-----------|
|                                                                                                                                                                                                                     | ОПП (+)<br>(n = 196)    | ОПП (-)<br>(n = 134) | p         | ОПП (+)<br>(n = 59)       | ОПП (-)<br>(n = 176) | p         |
| Мужчины                                                                                                                                                                                                             | 123 / 62,8              | 80 / 59,7            | p = 0,657 | 37 / 62,7                 | 99 / 56,3            | p = 0,473 |
| Возраст, годы (M ± SD)                                                                                                                                                                                              | 60,8 ± 5,9              | 55,6 ± 4,9           | p = 0,024 | 60,4 ± 5,5                | 54,8 ± 4,3           | p = 0,015 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе                                                                                                                                                                                         | 57 / 29,1               | 23 / 17,2            | p = 0,02  | 13 / 22,0                 | 24 / 13,6            | p = 0,185 |
| Перенесенный инсульт                                                                                                                                                                                                | 39 / 19,9               | 14 / 10,4            | p = 0,03  | 9 / 15,3                  | 17 / 9,7             | p = 0,344 |
| Сахарный диабет 2 типа                                                                                                                                                                                              | 38 / 19,4               | 12 / 9,0             | p = 0,014 | 9 / 15,3                  | 18 / 10,2            | p = 0,417 |
| Артериальная гипертензия                                                                                                                                                                                            | 85 / 43,4               | 38 / 28,4            | p = 0,008 | 23 / 39,0                 | 37 / 21,0            | p = 0,01  |
| Постоянная форма ФП                                                                                                                                                                                                 | 43 / 21,9               | 17 / 12,7            | p = 0,046 | 10 / 16,9                 | 16 / 9,1             | p = 0,154 |
| ХСН II-III ФК                                                                                                                                                                                                       | 65 / 33,2               | 26 / 19,4            | p = 0,009 | 18 / 30,5                 | 27 / 15,3            | p = 0,018 |
| Анемия (Hb < 110 г/л)                                                                                                                                                                                               | 29 / 13,8               | 9 / 6,7              | p = 0,037 | 6 / 10,2                  | 11 / 6,3             | p = 0,474 |
| Ожирение                                                                                                                                                                                                            | 48 / 24,5               | 25 / 18,7            | p = 0,263 | 13 / 22,0                 | 32 / 18,2            | p = 0,646 |
| Дислипидемия                                                                                                                                                                                                        | 53 / 27,0               | 27 / 20,1            | p = 0,192 | 15 / 25,4                 | 33 / 18,8            | p = 0,361 |
| Индекс EuroSCORE, баллы (M ± SD)                                                                                                                                                                                    | 8,6 ± 1,2               | 7,3 ± 1,5            | p = 0,01  | 6,5 ± 1,4†                | 5,2 ± 0,8 §          | p < 0,001 |
| Количество сосудистых шунтов (M ± SD)                                                                                                                                                                               | 4,1 ± 1,0               | 3,3 ± 0,8            | p = 0,005 | 3,9 ± 0,8                 | 3,1 ± 0,6 §          | p = 0,019 |
| sCr, мкмоль/л (M ± SD)                                                                                                                                                                                              | 94,3 ± 8,2              | 92,8 ± 8,3           | p > 0,05  | 92,5 ± 7,8                | 91,3 ± 8,0           | p = 0,868 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M ± SD)                                                                                                                                                                            | 76,2±1,5                | 77,4±10,6            | p > 0,05  | 91,0±7,5†                 | 93,4±8,1 §           | p = 0,495 |
| Примечание: ОПП (+) – больные с ОПП; ОПП (-) – больные без ОПП. p – различие между больными с ОПП и без него в группах; † – различие между больными с ОПП в группах; § – различие между больными без ОПП в группах. |                         |                      |           |                           |                      |           |

У больных с ОПП независимо от наличия ХБП количество выполненных сосудистых шунтов было достоверно больше, чем у больных без ОПП. Следует отметить, что у больных с ХБП независимо от развития после операции ОПП исходные показатели СКФ были достоверно выше, чем у больных без ХБП, однако уровни sCr отличались недостоверно. Индекс EuroSCORE у больных с ХБП независимо от развития ОПП был достоверно выше, чем у больных без ХБП. Также в каждой группе у больных с ОПП по сравнению с больными без ОПП индекс EuroSCORE оказался достоверно выше.

В раннем послеоперационном периоде выявлено достоверное различие максимальных уровней sCr, а также величин СКФ в зависимости от развития ОПП в сравниваемых группах (табл. 15). При этом эти показатели между 1-й и 2-й группами у больных с ОПП и без него отличались недостоверно ( $p>0,05$ ). Количество кардиоваскулярных осложнений – периперационного инфаркта миокарда и мозгового инсульта, в зависимости от развития ОПП в группах отличалось недостоверно. Частота выполненных неотложных ЧКВ в зависимости от наличия предшествующей ХБП и развития ОПП отличалась недостоверно. Однако острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip и жизнеугрожающие желудочковые аритмии в обеих группах больных, имеющих ОПП, выявлялись часто. Поэтому у данной категории больных после отключения ИК проводилась инотропная медикаментозная поддержка в течение 24-48 часов. Проведение ИВЛ более 48 часов после операции в связи с дыхательным дистрессом часто ассоциировалось с ОПП независимо от наличия ХБП в анамнезе. Таким образом, высокая частота ОПП у больных с ХБП также обусловлена высокой частотой ранних послеоперационных осложнений.

Койко-дни, проведенные в стационаре, у больных с ОПП независимо от наличия ХБП были достоверно больше, чем у больных без ОПП. В обеих группах развитие ОПП ассоциировалось с высокой госпитальной летальностью по сравнению с отсутствием ОПП. Поскольку госпитальная летальность в группах больных с ХБП и без нее различается недостоверно, то можно предполагать, что как ближайший послеоперационный прогноз, так и госпитальная летальность в основном определяются наличием и тяжестью ОПП.

Таблица 15.

Показатели функции почек и ранние послеоперационные осложнения в зависимости  
от наличия в анамнезе ХБП и развития ОПП (n / %)

| Осложнения и показатели функции почек                                                                                                                                                      | Больные с ХБП (n = 330) |                      |         | 2-я группа (n=235)  |                      |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|---------|---------------------|----------------------|---------|
|                                                                                                                                                                                            | ОПП (+)<br>(n = 196)    | ОПП (–)<br>(n = 134) | p       | ОПП (+)<br>(n = 59) | ОПП (–)<br>(n = 176) | p       |
| ОКС или инфаркт миокарда                                                                                                                                                                   | 25 / 12,8               | 10 / 7,5             | p=0,177 | 6 / 10,2            | 9 / 5,1              | p=0,286 |
| Инсульт/ транзиторная ишемическая атака                                                                                                                                                    | 21 / 10,7               | 8 / 6,0              | p=0,195 | 6 / 10,2            | 6 / 3,4              | p=0,089 |
| ОСН III-IV класс по Killip                                                                                                                                                                 | 35 / 17,9               | 9 / 6,7              | p=0,007 | 8 / 13,6            | 6 / 3,4              | p=0,011 |
| Жизнеугрожающие желудочковые аритмии                                                                                                                                                       | 36 / 18,4               | 11 / 8,2             | p=0,015 | 9 / 15,3            | 8 / 4,5              | p=0,014 |
| Неотложное ЧКВ                                                                                                                                                                             | 17 / 8,7                | 7 / 5,2              | p=0,332 | 3 / 5,1             | 5 / 2,8              | p=0,684 |
| Постперикардотомный синдром                                                                                                                                                                | 29 / 14,8               | 12 / 9,0             | p=0,159 | 8 / 13,6            | 12 / 6,8             | p=0,182 |
| Дыхательный дистресс и ИВЛ более 48 ч.                                                                                                                                                     | 43 / 21,9               | 14 / 10,4            | p=0,01  | 12 / 20,3           | 15 / 8,5             | p=0,027 |
| Сепсис                                                                                                                                                                                     | 12 / 6,1                | 4 / 3,0              | p=0,297 | 3 / 5,1             | 5 / 2,8              | p=0,684 |
| Максимальные уровни sCr, мкмоль/л<br>(M±SD)                                                                                                                                                | 243,2±80,1              | 108,0±10,7           | p<0,001 | 236,7±72,5          | 101,5±11,0           | p<0,001 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M ± SD)                                                                                                                                                   | 47,5 ± 5,4              | 77,8 ± 6,6           | p=0,009 | 48,4 ± 5,8          | 89,4 ± 8,5           | p<0,001 |
| ЗПТ (гемодиализ)                                                                                                                                                                           | 28 / 14,3               | –                    |         | 7 / 11,9            | –                    |         |
| Пребывание в стационаре, дни (M ± SD)                                                                                                                                                      | 23,8 ± 6,9              | 15,6 ± 3,2           | p<0,001 | 24,3 ± 6,4          | 14,9 ± 3,2           | p<0,001 |
| Внутрибольничная летальность                                                                                                                                                               | 42 / 21,4               | 11 / 8,2             | p<0,001 | 9 / 15,3            | 5 / 2,8              | p=0,002 |
| Примечание. ОКС – острый коронарный синдром; ОСН – острая сердечная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; p – различие показателей у больных с ОПП и без него в группах. |                         |                      |         |                     |                      |         |

Выявлено, что у больных с ХБП чаще диагностировалось умеренное (RIFLE<sub>max</sub>-I) и тяжелое ОПП (RIFLE<sub>max</sub>-F), а также персистирующее и необратимое течение ОПП (табл. 16). Так, в группе больных с ХБП стадия RIFLE<sub>max</sub>-I с транзиторным течением выявлялась в 2 раза реже, чем у больных без ХБП: 27,4% и 64,7% соответственно ( $p=0,01$ ). Гемодиализ в группе больных с ХБП проводился чаще, чем у больных без ХБП: 14,3 и 7,5% соответственно. В обеих группах сроки пребывания в стационаре больных прямо коррелировали с тяжестью ОПП.

Сравнительное изучение выживаемости после АКШ выявило самые низкие уровни 3-летней выживаемости у больных с ХБП в сочетании с ОПП, а также у больных без ХБП в анамнезе, но с ОПП: 61,7 и 74,0% соответственно ( $p=0,16$ ). Показано, что 3-летняя выживаемость независимо от наличия ХБП у больных с ОПП достоверно ниже, чем у больных без ОПП: 64,7 и 83,7% соответственно ( $p<0,001$ ). Также 3-летняя выживаемость независимо от развития ОПП у больных с ХБП была достоверно ниже (рис. 7), чем у больных без ХБП: 69,0 и 84,6% соответственно ( $p<0,001$ ).

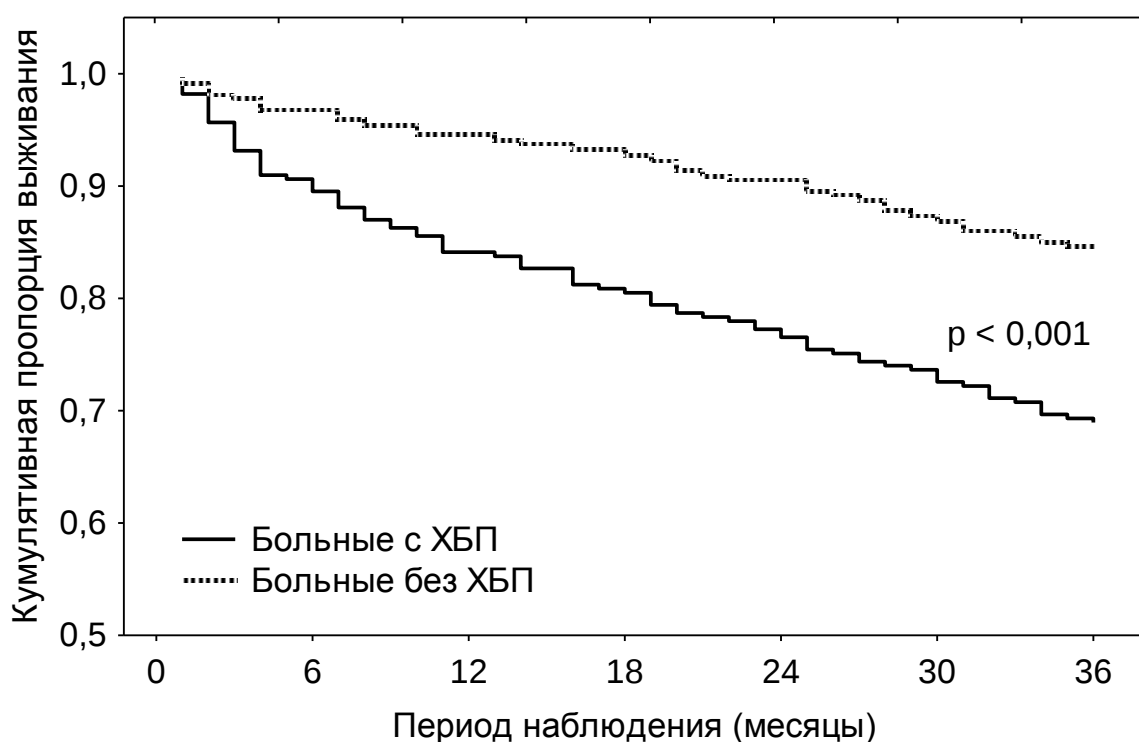


Рис. 7. 3-летняя кумулятивная выживаемость больных с предшествующей ХБП и без нее независимо от развития ОПП после АКШ.  $p$  – различие 3-летней выживаемости между группами.

Таблица 16.

Исходы ОПП в зависимости от наличия предшествующей ХБП в момент выписки больных домой (n / %)

| Исходы ОПП                                                                                                                                                                                 | ОПП в сочетании с ХБП (n = 196)     |                                     |                                     | ОПП без ХБП (n = 59)                |                                     |                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                            | RIFLE <sub>max</sub> -R<br>(n = 85) | RIFLE <sub>max</sub> -I<br>(n = 62) | RIFLE <sub>max</sub> -F<br>(n = 49) | RIFLE <sub>max</sub> -R<br>(n = 32) | RIFLE <sub>max</sub> -I<br>(n = 17) | RIFLE <sub>max</sub> -F<br>(n = 10) |
| Транзиторное ОПП                                                                                                                                                                           | 56 / 65,9                           | 17 / 27,4***                        | 10 / 20,4***                        | 23 / 71,9                           | 11 / 64,7                           | 3 / 30,0*                           |
| Персистирующее ОПП                                                                                                                                                                         | 29 / 34,1                           | 28 / 45,2                           | 22 / 44,9                           | 9 / 28,1                            | 4 / 23,5                            | 4 / 40,0                            |
| Необратимое ОПП                                                                                                                                                                            | 0 / 0                               | 17 / 27,4***                        | 17 / 34,7***                        | 0 / 0                               | 2 / 11,8                            | 3 / 30,0*                           |
| Внутрибольничная летальность                                                                                                                                                               | 8 / 9,4                             | 16 / 25,8*                          | 18 / 36,7***                        | 2 / 6,3                             | 3 / 17,6                            | 4 / 40,0*                           |
| Пребывание в стационаре†, койки-дни (M ± SD)                                                                                                                                               | 16,1 ± 2,3                          | 23,1±3,6***                         | 27,8±3,8***                         | 15,3±1,4                            | 21,6±2,5**                          | 27,5±3,1**                          |
| <p>Примечание. * – различие показателей по сравнению с мягким течением ОПП: * – p&lt;0,05; ** – p&lt;0,01 и *** – p&lt;0,001. † – койки-дни у больных, выписанных из стационара домой.</p> |                                     |                                     |                                     |                                     |                                     |                                     |

Различие 3-летней выживаемости было выражено у больных с ХБП в сочетании с ОПП и без него: 61,7 и 78,0% соответственно ( $p=0,005$ ). Наоборот, различие 3-летней выживаемости у больных ОПП и без него при отсутствии предшествующей ХБП менее выражено: 74,0 и 87,7% ( $p=0,032$ ). Возможно, это объясняется высокой госпитальной летальностью среди больных с ОПП, а после выписки домой эти больные, как и больные без ОПП имеют относительно низкий риск смерти [Hobson C.E. et al., 2009].

Необходимо отметить, что различие выживаемости в группах больных с ХБП в сочетании с ОПП и больных с ОПП, но без ХБП в анамнезе недостоверно (рис. 8). Возможно, это обусловлено тем, что у больных с предшествующей ХБП происходит улучшение функционального состояния почек, благодаря оптимизации системной и внутривисочечной гемодинамики после операции АКШ. В свою очередь, у больных, перенесших ОПП, значительно увеличивается риск развития ХБП в дальнейшем [Hsu C.Y. et al., 2008; Grams M.E. et al., 2010].

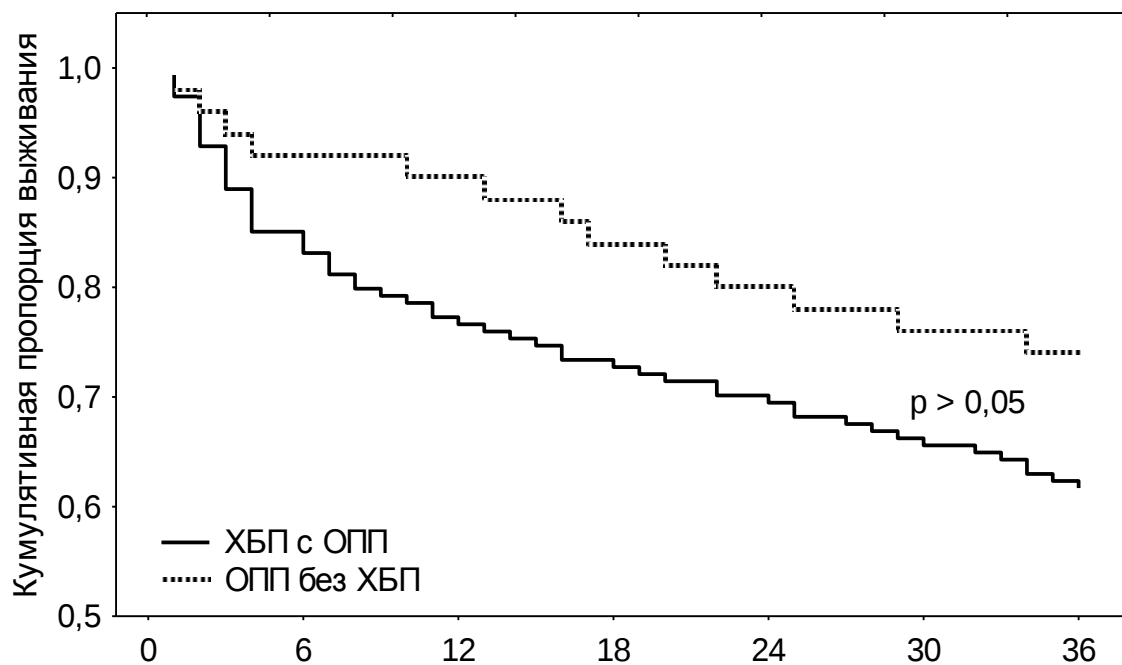


Рис. 8. 3-летняя кумулятивная выживаемость больных с ОПП в зависимости от наличия в анамнезе ХБП.  $p$  – различие 3-летней выживаемости между группами больных.

У больных без ОПП различие 3-летней выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия ХБП оказалось слабо достоверным (рис. 9).

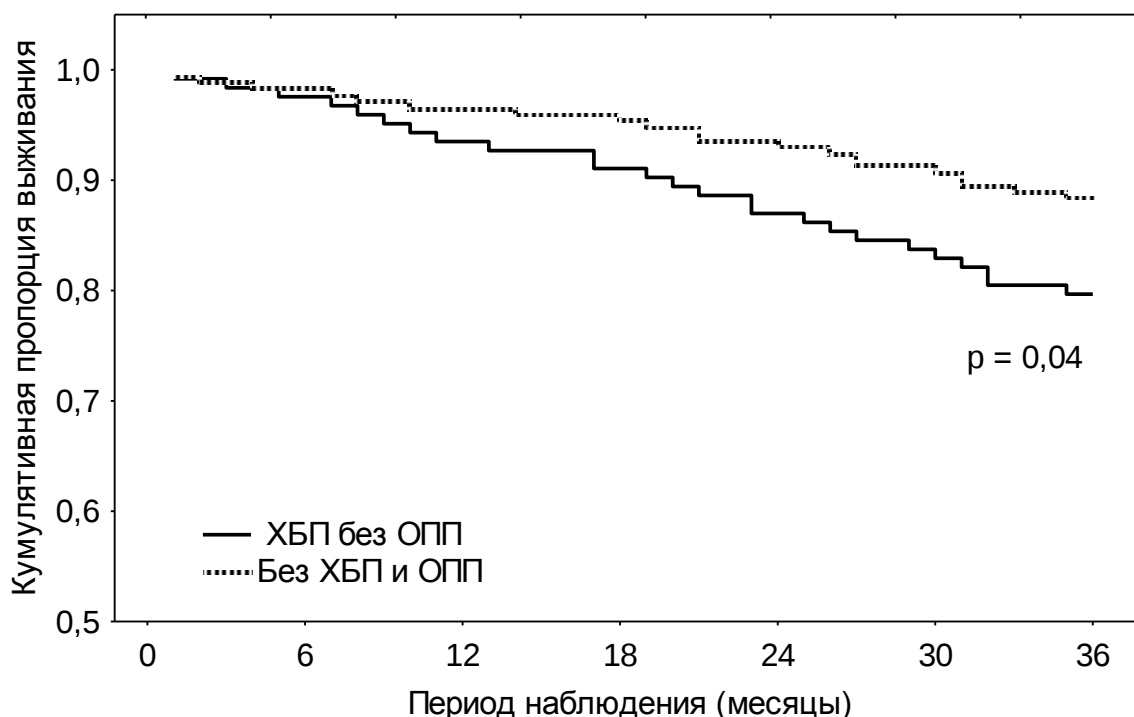


Рис. 9. 3-летняя кумулятивная выживаемость больных без ОПП и в зависимости от наличия ХБП в анамнезе.  $p$  – различие 3-летней выживаемости между группами.

Таким образом, показано, что не только при наличии ХБП в анамнезе, но и при исходно сохранной функции почек развитие ОПП ухудшает ближайший и отдаленный прогноз после операции АКШ. В связи с этим представляется актуальным применение превентивных мер у больных с ХБП, подвергающихся АКШ, с целью снижения риска ОПП и ранних послеоперационных осложнений.

### **Заключение.**

1. Выявлено, что у больных с ХБП в анамнезе вероятность развития ОПП после операции АКШ по сравнению с больными без ХБП увеличивается более чем в 2 раза: 59,4% против 25,1% ( $\chi^2=63,79$ ;  $p<0,001$ ). Средний возраст больных с ОПП достоверно выше, чем у больных без ОПП, особенно при отсутствии в анамнезе ХБП.

2. Основными факторами риска развития ОПП у больных ХБП, подвергнутых АКШ, являются застойная ХСН, СД 2 типа, АГ, постоянная форма ФП, хроническая анемия, а у больных без ХБП –

застойная ХСН и АГ. Также у больных без ХБП в анамнезе, но с послеоперационным ОПП количество выполненных сосудистых шунтов было достоверно больше, чем у больных без ОПП.

3. Ранние послеоперационные осложнения – периоперационный инфаркт миокарда и инсульт, острая сердечная и дыхательная недостаточность, жизнеугрожающие желудочковые аритмии чаще выявляются у больных с ОПП независимо от наличия ХБП.

4. У больных с ХБП в анамнезе частота умеренного ( $\text{RIFLE}_{\text{max-I}}$ ) и тяжелого ( $\text{RIFLE}_{\text{max-F}}$ ) ОПП, а также персистирующего и необратимого (стойкого) течения ОПП достоверно выше, чем у больных с ОПП, но без ХБП.

5 Госпитальная летальность среди больных с ОПП достоверно выше независимо от наличия ХБП в анамнезе. Трехлетняя выживаемость после операции АКШ значительно ниже у больных ХБП в сочетании с ОПП и она составляет 61,7 %.

## 6.2. Риск развития ОПП и прогноз у больных с ХБП, подвергшихся коррекции клапанных пороков сердца

Последние два десятилетия ознаменовались значительным ростом выявления поражений почек особенно у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что свидетельствует о важности почечной дисфункции в прогнозе и тактике лечения коморбидных состояний [Гарсиа-Донаире Ж.А., Руилопе Л.М., 2013; Шилов Е.Н. и соавт., 2007; Go A.S. et al., 2004; Waikar S.S. et al., 2008].

Исследования, посвященные оценке роли ХБП у больных, подвергнутых коррекции приобретенных клапанных пороков сердца, в литературе единичны и их результаты противоречивы. Так, по мнению ряда авторов, операции на сердце с применением ИК повышают риск развития ОПП и значительно ухудшают прогноз, однако другие авторы отмечают улучшение функции почек у пациентов с ХБП после операции даже в случае развития ОПП.

По данным разных авторов, частота ОПП у пациентов, подвергнутых операциям на сердце, колеблется от 13 до 50% [Искендеров Б.Г. и соавт., 2013; Hobson C.E. et al., 2009; Bagur R. et

al., 2010]. Также известно, что ОПП и ее тяжесть прямо коррелируют с госпитальной и отдаленной смертностью пациентов, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам [Levey A.S. et al., 2005; Worley S. et al., 2005; Wessely M. et al., 2012].

Нами проводилось исследование с целью определения ближайшего и отдаленного прогноза у пациентов с ХБП, подвергнутых коррекции клапанных пороков сердца, в зависимости от развития ОПП. В клиническое исследование включили 647 пациентов (298 мужчин и 349 женщин) в возрасте от 34 до 67 лет ( $52,7 \pm 7,3$  года), которым выполнялась коррекция клапанных пороков в условиях ИК, больные наблюдались в течение 1 года.

До операции у 306 имело место умеренное снижение СКФ (1-я группа), в том числе у 249 от 89 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (1а подгруппа) и у 57 пациентов от 59 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (1б подгруппа), а у 341 пациента СКФ была выше 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (2-я группа), что свидетельствует о сохранной фильтрационной функции почек.

ОПП диагностировали и классифицировали по уровню sCr, используя критерии RIFLE. Содержание sCr определяли при госпитализации на операцию, в течение 7 суток после операции ежедневно, перед выпиской домой и через 6 и 12 месяцев после выписки. Величину СКФ вычисляли по формуле MDRD.

Во всех группах пациентов преобладали женщины (табл. 17). Средний возраст пациентов 1-й группы был достоверно выше по сравнению со 2-й группой. Пациенты 1-й группы чаще, чем пациенты 2-й группы, в анамнезе имели ИБС ( $\chi^2=13,79$ ;  $p<0,001$ ), инсульт ( $\chi^2=10,85$ ;  $p=0,001$ ), АГ ( $\chi^2=11,18$ ;  $p<0,001$ ), постоянную форму ФП ( $\chi^2=10,40$ ;  $p=0,001$ ), ХСН II-III функционального класса ( $\chi^2=7,79$ ;  $p=0,005$ ), анемию ( $\chi^2=7,18$ ;  $p=0,007$ ) и ХОБЛ ( $\chi^2=21,19$ ;  $p<0,001$ ). Кроме того, в 1-й группе индекс EuroSCORE и sCr были достоверно выше, а показатели СКФ ниже по сравнению со 2-й группой.

Исходы ОПП оценивали путем сравнения уровней sCr при выписке из стационара с его уровнями до операции и максимальным значением после операции. Установлено, что тенденция к нормализации уровня sCr или отсутствие его динамики при выписке домой по сравнению с максимальным уровнем sCr более точно предсказывает исходы ОПП [Akca A. et al., 2010].

Таблица 17.

Клинические характеристики обследованных пациентов в группах (n / %)

| Признаки                                                                                                                            | 1-я группа (n = 306) |                              |                             | 2-я группа<br>(n = 341) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                     | Все<br>пациенты      | 1а<br>подгруппа<br>(n = 249) | 1б<br>подгруппа<br>(n = 57) |                         |
| Мужчины (n = 298)                                                                                                                   | 137 / 44,8           | 114 / 45,8                   | 23 / 40,4                   | 161 / 47,2              |
| Возраст, годы                                                                                                                       | 54,2 ± 6,4           | 53,1 ± 6,1                   | 59,2 ± 5,8*                 | 51,4 ± 7,5              |
| ИБС                                                                                                                                 | 92 / 30,1*           | 68 / 27,3*                   | 24 / 42,1*†                 | 63 / 18,5               |
| Инсульт в анамнезе                                                                                                                  | 57 / 18,6*           | 43 / 17,3*                   | 14 / 24,6*                  | 32 / 9,4                |
| АГ                                                                                                                                  | 95 / 31,0*           | 74 / 29,7*                   | 21 / 36,8*                  | 66 / 19,4               |
| ХОБЛ                                                                                                                                | 50 / 16,3*           | 39 / 15,7*                   | 11 / 19,3*                  | 17 / 10,8               |
| ФП                                                                                                                                  | 61 / 19,9*           | 47 / 18,9*                   | 14 / 24,6*                  | 36 / 10,6               |
| ХСН II-III ФК                                                                                                                       | 70 / 22,9*           | 52 / 20,9*                   | 18 / 31,6*                  | 48 / 14,1               |
| Анемия                                                                                                                              | 36 / 11,8*           | 24 / 10,4                    | 12 / 21,1*†                 | 19 / 5,6                |
| ИМТ > 29 кг/м <sup>2</sup>                                                                                                          | 87 / 28,4*           | 69 / 27,7                    | 18 / 31,6                   | 77 / 22,6               |
| Дислипидемия                                                                                                                        | 54 / 17,6            | 41 / 16,5                    | 13 / 22,8*                  | 28 / 17,8               |
| EuroSCORE, баллы                                                                                                                    | 6,6 ± 1,7*           | 6,3 ± 1,6*                   | 8,3 ± 1,1*†                 | 5,2 ± 1,0               |
| sCr, мкмоль/л                                                                                                                       | 103,9±21,3*          | 94,8 ± 7,9                   | 144,0±13,8*†                | 89,7 ± 7,1              |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                                                                                     | 70,3±10,9*           | 75,0 ± 8,8*                  | 53,2±4,1*†                  | 96,2 ± 6,5              |
| Примечание. * – различие в сравнении со 2-й группой (p<0,05); † – различие между 1а и 1б подгруппами. Данные представлены как M±SD. |                      |                              |                             |                         |

В раннем послеоперационном периоде осложнения в 1-й группе диагностировали чаще, чем во 2-й группе (табл. 18): острый коронарный синдром или инфаркт миокарда (p=0,042); инсульт (p=0,018); острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip (p<0,001); пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (p=0,015); сепсис (p=0,021). Дыхательный дистресс, требующий проведения искусственной вентиляции легких более 48 часов, был достоверно чаще только в 1б подгруппе (p=0,046).

Таблица 18.

Ранние послеоперационные осложнения и показатели функции почек в зависимости от наличия ХБП (n / %)

| Осложнения и манипуляция                                                                                                                                                                                                              | 1-я группа                |                           |                          | 2-я группа<br>(n = 341) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                       | Все пациенты<br>(n = 306) | 1а подгруппа<br>(n = 249) | 1б подгруппа<br>(n = 57) |                         |
| ОКС и/или инфаркт миокарда                                                                                                                                                                                                            | 24 / 7,8*                 | 17 / 6,8                  | 7 / 12,3                 | 13 / 3,8                |
| Ишемический инсульт                                                                                                                                                                                                                   | 36 / 11,8*                | 27 / 10,8                 | 9 / 15,8                 | 21 / 6,2                |
| ОСН III-IV класса по Killip                                                                                                                                                                                                           | 75 / 24,5                 | 56 / 22,5                 | 19 / 33,3                | 37 / 10,8               |
| Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии                                                                                                                                                                                            | 81 / 26,5*                | 59 / 23,7                 | 22 / 38,6                | 62 / 18,2               |
| Постперикардотомный синдром                                                                                                                                                                                                           | 58 / 19,0                 | 43 / 17,3                 | 15 / 26,3                | 37 / 10,9               |
| Дыхательный дистресс и ИВЛ более 48 часов                                                                                                                                                                                             | 59 / 19,3                 | 43 / 16,5                 | 16 / 28,1†               | 55 / 16,1               |
| Сепсис                                                                                                                                                                                                                                | 32 / 10,5*                | 25 / 10,0                 | 7 / 12,3                 | 18 / 5,3                |
| Острое повреждение почек                                                                                                                                                                                                              | 157 / 51,3*               | 123 / 49,4                | 31 / 54,4                | 87 / 25,5               |
| Максимальные уровни sCr, мкмоль/л                                                                                                                                                                                                     | 209,8±75,4*               | 191,0±61,1                | 291,8±77,5               | 153,3±33,0              |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                       | 62,6±9,0*                 | 65,3±7,6                  | 50,8±3,1                 | 80,3±10,4               |
| Заместительная почечная терапия (гемодиализ)                                                                                                                                                                                          | 53 / 17,3*                | 37 / 14,9*                | 16 / 28,1*               | 31 / 9,1                |
| Пребывание в стационаре, дни                                                                                                                                                                                                          | 19,7 ± 4,5                | 19,4 ± 4,3                | 25,9 ± 3,7               | 16,3 ± 3,8              |
| Госпитальная летальность                                                                                                                                                                                                              | 31 / 10,1*                | 21 / 8,4*                 | 10 / 17,5*               | 11 / 3,2                |
| Примечание. ОКС – острый коронарный синдром; ОСН – острая сердечная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких. * – различие между группами больных с ХБП и без нее; † – различие по сравнению с группой больных без ХБП. |                           |                           |                          |                         |

Первые сутки после операции ОПП выявлено у 157 пациентов (51,3%) 1-й группы, в том числе у 49,8% пациентов 1а подгруппы и у 57,8% пациентов 1б подгруппы, и у 103 пациентов (30,2%) 2-й группы ( $\chi^2=29,01$ ;  $p<0,001$ ). Выявлено, что в 1-й группе по сравнению со 2-й группой преобладают частота и тяжесть ОПП (рис. 10). Так, в 81,0% случаев RIFLE<sub>max</sub>-F стадия диагностировалась у пациентов 1-й группы и в 19,0% случаев – у пациентов 2-й группы ( $\chi^2=12,22$ ;  $p<0,001$ ).

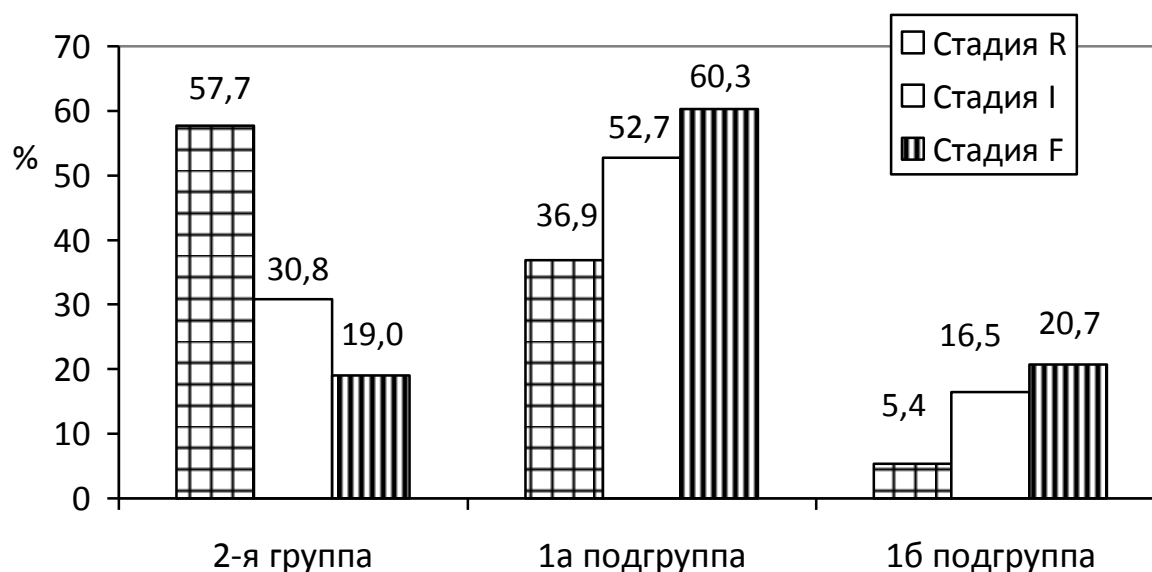


Рис. 10. Распределение пациентов по стадиям ОПП с учетом наличия предшествующей ХБП.

В 1-й группе максимальные уровни sCr у пациентов с ОПП были достоверно выше ( $p<0,001$ ), а значения СКФ ниже по сравнению со 2-й группой ( $p=0,01$ ). В связи с развитием ОПП гемодиализ также чаще проводился в 1-й группе, чем во 2-й группе ( $\chi^2=8,95$ ;  $p=0,003$ ). Койко-дни, проведенные пациентами в стационаре, выписанными домой, и госпитальная летальность ( $\chi^2=11,56$ ;  $p<0,001$ ) в 1-й группе были достоверно выше, чем во 2-й группе. В 1-й группе среди пациентов, перенесших ОПП, госпитальная летальность составила 14,6% и у пациентов без ОПП – 5,4% ( $\chi^2=6,25$ ;  $p=0,012$ ), во 2-й группе – 6,8 и 1,7% ( $\chi^2=4,50$ ;  $p=0,034$ ) соответственно.

Динамические наблюдения пациентов в течение 12 месяцев после выписки из стационара показали улучшение функции почек и кардиогемодинамики, особенно в 1-й группе (табл. 19). Индивидуальный анализ выявил достоверное увеличение СКФ к

12-му месяцу после операции по сравнению с исходными значениями до операции у 179 пациентов (68,5%) 1-й группы, в том числе у 59 пациентов (46,5%), перенесших ОПП. Этому, прежде всего, способствовало улучшение сократительной и насосной функций сердца после коррекции клапанных пороков. В результате, достоверно увеличились показатели СИ и ФВ, уменьшилось УПСС, а также повысилась толерантность к физической нагрузке. Также наблюдалось стойкое уменьшение кардиоторакального отношения (КТО), свидетельствующее о тенденции к нормализации размеров сердца и уменьшении функционального класса ХСН.

Необходимо отметить, что выраженная динамика изучаемых показателей отмечалась в течение первых 6 месяцев, их различие через 6 и 12 месяцев в группах было недостоверно ( $p>0,05$ ). Процедуры радиочастотной абляции (РЧА) аритмогенных зон и изоляции ушка левого предсердия, выполненные в ходе коррекции клапанных пороков, способствовали значительному уменьшению частоты пароксизмов ФП, что в свою очередь, вызвало улучшение состояния кровообращения и функции почек, а также уменьшение эпизодов тромбоэмболии.

Благодаря высокой госпитальной летальности в 1-й группе, риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у амбулаторных больных в группах выравнивался. Так, частота ОИМ и мозгового инсульта, а также ЧКВ (стентирования) между 1-й и 2-й группами отличалась недостоверно. Кроме того, имплантация кардиостимулятора в связи с осложнившейся послеоперационной период атриовентрикулярной блокадой в 1-й группе производилась в 5,8% случаев и во 2-й группе – в 5,2% случаев ( $p>0,05$ ). Кровотечение, вызванное приемом варфарина у больных с протезированными механическими клапанами, в группах диагностировалось в 4,0 и 3,6% случаев соответственно ( $p>0,05$ ).

Через 12 месяцев после операции общая смертность среди амбулаторных пациентов в 1-й группе составила 5,4% (рис. 11), в том числе у 6,0% пациентов, перенесших ОПП, и у 4,3% пациентов без ОПП ( $p>0,05$ ), а во 2-й группе – 2,7; 6,3 и 1,3% соответственно ( $p=0,032$ ).

Таблица 19.

Динамика показателей функции почек и кардиогемодинамики в течение 12 месяцев наблюдения у пациентов с  
корригированными пороками сердца в зависимости от исходного функционального состояния почек

| Показатели                                     | 1-я группа                  |                           |                            | 2-я группа                |                         |                          |
|------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                                                | До<br>операции<br>(n = 306) | После операции            |                            | До<br>операции<br>(n=341) | После операции          |                          |
|                                                |                             | через 6 мес.<br>(n = 275) | через 12 мес.<br>(n = 261) |                           | через 6 мес.<br>(n=330) | через 12 мес.<br>(n=321) |
| sCr, ммоль/л                                   | 103,9± 21,3                 | 91,2 ± 8,5                | 90,4 ± 7,6***              | 89,7 ± 7,1                | 90,5 ± 6,0              | 86,7 ± 5,5               |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                | 70,3 ± 10,9                 | 81,2 ± 7,1*               | 87,2 ± 5,8***              | 96,2 ± 6,5                | 97,6 ± 8,2              | 97,2 ± 8,1               |
| АДср., мм рт. ст.                              | 95,3 ± 6,5                  | 101,4 ± 8,4***            | 102,6 ± 8,7***             | 97,6 ± 7,2                | 103,3 ± 9,0*            | 104,0 ± 10,1             |
| СИ, л/мин/м <sup>2</sup>                       | 2,50 ± 0,17                 | 2,78 ± 0,14**             | 2,86 ± 0,14**              | 2,63 ± 0,20               | 2,82 ± 0,17**           | 2,91 ± 0,15**            |
| ФВ ЛЖ, %                                       | 48,0 ± 5,7                  | 53,7 ± 4,0***             | 54,3 ± 3,9***              | 50,6 ± 4,8                | 55,0 ± 4,2*             | 55,2 ± 4,2*              |
| УПСС, усл. ед.                                 | 42,4 ± 5,4                  | 38,8 ± 4,0                | 38,4 ± 3,9                 | 41,7 ± 5,3                | 38,0 ± 3,4              | 37,6 ± 4,1               |
| КТО, %                                         | 54,9 ± 3,4                  | 50,4 ± 2,6***             | 49,6 ± 2,7***              | 53,8 ± 4,5                | 48,7 ± 2,8***           | 48,5 ± 2,7***            |
| Постоянная форма ФП, n /%                      | 61 / 19,9                   | 28 / 10,2**               | 30 / 11,5**                | 36 / 10,6                 | 20 / 6,1*               | 20 / 6,2*                |
| Дистанция при тесте с<br>6-минутной ходьбой, м | 229,3±54,9                  | 316,3±41,9***             | 339,4±44,9***              | 261,3±48,1                | 349,4±40,5**            | 354,5±41,3**             |
| Больные, нуждающиеся в<br>гемодиализе, n / %   | 0 / 0                       | 17 / 6,2                  | 14 / 5,4                   | 0 / 0                     | 7 / 2,1                 | 6 / 1,9                  |

Примечание. \* – различие показателей в группах в сравнении с исходными данными: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 и \*\*\* – p<0,001.

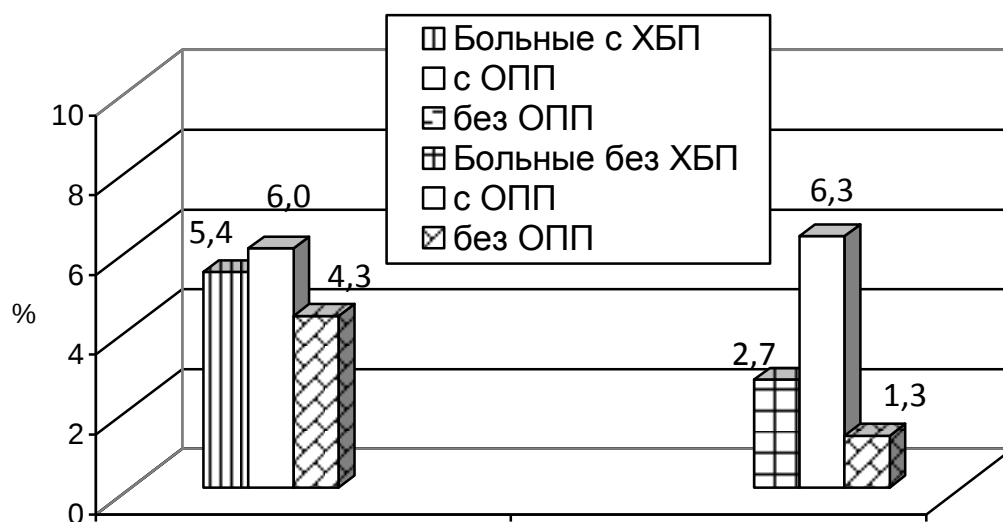


Рис. 11. Смертность в течение 12 мес. наблюдения у больных с ХБП и без нее в зависимости от развития ОПП.

Кроме того, показано, что стадия RIFLE<sub>max</sub>-R значительно чаще выявляется во 2-й группе (57,7%), а стадии RIFLE<sub>max</sub>-I и RIFLE<sub>max</sub>-F – в 1-й группе (табл. 20). Удельный вес необратимого ОПП во 2-й группе составила 5,8%, а в 1-й группе – 20,4% ( $\chi^2=10,52$ ;  $p=0,002$ ). Однако различие между 1а и 1б подгруппами с ОПП недостоверно. Также выявлено, что госпитальная летальность достоверно выше при умеренном/тяжелом ОПП и персистирующем/необратимом течении ОПП независимо от наличия или отсутствия ХБП.

Несмотря на то, что ОПП является одной из наиболее частых ренальных проблем, встречающихся у госпитализированных больных, однако вопросы эпидемиологии и факторы риска ОПП изучены недостаточно [Waikar S.S. et al., 2008; Lombardi R. et al., 2009]. Основным ограничением клинических исследований, посвященных изучению факторов риска внутрибольничного (нозокомиального) ОПП, является отсутствие точной информации об исходном состоянии почек у госпитализированных больных [Go A.S. et al., 2004; Hsu C.Y. et al., 2008].

Таблица 20.

Исходы ОПП через 1 месяц после протезирования клапанов сердца с учетом исходного функционального состояния почек (n / %)

| Категории пациентов                              | Тяжесть (стадии) ОПП                 |                                     |                                     | Течение (обратимость) ОПП      |                                 |                         |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
|                                                  | RIFLE <sub>max</sub> -R<br>(n = 111) | RIFLE <sub>max</sub> -I<br>(n = 91) | RIFLE <sub>max</sub> -F<br>(n = 58) | Транзитор-<br>ное<br>(n = 133) | Персисти-<br>рующее<br>(n = 99) | Необратимое<br>(n = 38) |
| Пациенты с сохранной функцией почек (2-я группа) | 64 / 57,7                            | 28 / 30,8                           | 11 / 19,0                           | 77 / 57,9                      | 30 / 30,3                       | 6 / 15,8                |
| Пациенты со II стадией ХБП (1а подгруппа)        | 41 / 36,9                            | 48 / 52,7                           | 35 / 60,3                           | 46 / 34,6                      | 55 / 55,6                       | 23 / 60,5               |
| Пациенты с IIIа стадией ХБП (1б подгруппа)       | 6 / 5,4                              | 15 / 16,5                           | 12 / 20,7                           | 10 / 7,5                       | 14 / 14,1                       | 9 / 23,7                |
| Госпитальная летальность                         | 9 / 8,1                              | 17 / 18,7*                          | 16 / 27,7**                         | 10 / 7,5                       | 28 / 28,3†                      | 14 / 36,8†              |

Примечание. \* – достоверность различия (p) в сравнении со стадией RIFLE<sub>max</sub>-R: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01. † – достоверность различия (†<0,05) в сравнении с транзиторным течением ОПП.

В предыдущих работах не выявлено неоднозначной динамики фильтрационной функции почек у больных ХБП, перенесших ОПП [Grams M.E. et al., 2010; Huang T.M., et al., 2011]. Так, у больных с ХБП наряду с падением функции почек [Hsu C.Y. et al., 2008; Hobson C.E. et al., 2009], отмечено увеличение СКФ и/или уменьшение sCr после перенесенного ОПП [James M.T. et al., 2010; Singh P. et al., 2010]. Аналогичные результаты получены нами у пациентов с ХБП после коррекции клапанных пороков сердца. Так, фильтрационная функция почек улучшилась у 179 пациентов (68,5%), в том числе у 59 пациентов (46,5%), перенесших ОПП.

Мнения специалистов о влиянии ХБП на ближайший и отдаленный прогноз у больных, подвергнутых операции на сердце, также расходятся. Так, N. Khosla et al. (2009) показали, что у госпитализированных тяжелобольных с диагнозом ОПП в случае наличия в анамнезе ХБП время пребывания в палате интенсивной терапии и госпитальная летальность ниже, а потребность в ЗПТ выше, чем у пациентов без ХБП. Однако нами установлено, что наличие предшествующей ХБП, особенно 3а стадии оказывает неблагоприятное влияние на госпитальный прогноз, в частности на возникновение послеоперационных осложнений и госпитальную летальность. Влияние ХБП на отдаленный прогноз у больных с корригированными клапанными пороками зависело в основном от характера изменений показателей кровообращения и функции почек, и в меньшей степени – от развития ОПП.

C.Y. Hsu et al. (2008) выявили, что у пациентов с ХБП величина относительного риска развития ОПП значимо и прогрессивно увеличивается от 1,95 при 3 стадии ХБП до 40,0 при 5 стадии по сравнению с 1-2 стадиями. Также установлено, что некоторые факторы риска ХБП, такие как АГ, СД 2 типа и исходная протеинурия являются независимыми предикторами ОПП, у госпитализированных пациентов. Ими показано, что при величине СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>3</sup> по сравнению с СКФ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и выше наблюдается 2-кратное увеличение относительного риска ОПП.

В прежних исследованиях также установлено, что большинство больных с 3а стадией ХБП составляют пограничную категорию с однозначно повышенным риском развития ОПП. Эти данные нашли

отражение в рекомендациях National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Guidelines, где пациенты со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> независимо от причин классифицируются как пациенты с ХБП [Шилов Е.Н. и соавт., 2007; Levey A.S. et al., 2005], имеющие повышенный кардиоваскулярный риск и другие сопутствующие нежелательные эффекты [Worley S. et al., 2005; Huang T.M. et al., 2011].

Следует отметить, что при использовании современных высокотехнологичных методов имплантации сердечных клапанов, в частности, при транскатетерной имплантации аортальных клапанов по сравнению с открытым способом протезирования клапанов значительно уменьшается риск развития ОПП [Bellomo R. et al., 2007]. Однако и в этом случае у больных с ХБП частота ОПП выше, чем у больных без ХБП.

Так, M. Wessely et al. (2012) показали, что у пациентов с ХБП, имеющих СКФ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже, и подвергнутых транскатетерной имплантации аортальных клапанов, ОПП возникло у 26,8% из них, потребность в гемодиализе была в 4,9% случаев, госпитальная летальность составила 5,5% и все больные, находящиеся на хроническом гемодиализе, остались в живых.

Также показано, что у больных с ХБП, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам, в случае применения заместительной почечной терапии до и после вмешательства неблагоприятные кардиоваскулярные события и ухудшение течения ХБП в отдаленном периоде наблюдаются значительно реже, чем при ее использовании только после вмешательства [Landoni G. et al., 2006; Spini V. et al., 2013]. Кроме того, среди факторов риска ОПП и предикторов выживаемости, наряду с коморбидными состояниями, включая ХБП, большую роль играют операционные факторы риска [Искендеров Б.Г. и соавт., 2013; Hobson C.E. et al., 2009].

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что наличие ХБП, предшествующей коррекции клапанных пороков сердца с применением ИК, значительно повышает риск развития ОПП по сравнению с больными, имеющими сохранную фильтрационную функцию почек. Частота ранних послеоперационных осложнений и госпитальная летальность в группе больных с ХБП и наслоившимся

на нее ОПП достоверно выше, чем при отсутствии этих факторов как в отдельности, так и вместе. Примерно у половины больных с предшествующей ХБП, находящихся на додиализном этапе, хирургическая коррекция клапанных пороков сердца способствует к улучшению состояния кровообращения и функции почек. Полученные данные подчеркивают важность модификации факторов риска ОПП и использования терапевтических воздействий, направленных на улучшение фильтрационной функции почек, у больных с ХБП, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах.

### 6.3. Риск развития ОПП и его прогностическое значение у больных с метаболическим синдромом, подвергшихся АКШ

Как известно, метаболический синдром (МС), ассоциированный с различными кардио- и цереброваскулярными, ренальными поражениями, отягощает прогноз и определяет тактику лечения [Kajimoto K. et al., 2009; Nashar K., Egan B.M., 2014]. По данным эпидемиологических исследований, МС характеризуется как неинфекционная «пандемия XXI века» и в разных странах мира выявляется у 20-40% популяции [Kajimoto K. et al., 2009; Hall M.E. et al., 2014]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него. Наличие МС в 3-6 раз повышает риск развития сахарного диабета типа 2 и АГ.

Необходимо отметить, что в основном изучалось прогностическое значение отдельных метаболических нарушений, составляющих МС, в том числе у больных, подвергшихся АКШ [van Straten A.H.M. et al., 2010; Engel A.M. et al., 2009; Park S.H. et al., 2011]. В частности, доказана провоцирующая роль АГ и сахарного диабета 2 типа в развитии ОПП после АКШ [Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., 2013; Orii K. et al., 2011]. Поэтому большой интерес представляет изучение влияния МС, то есть оценка кумулятивного эффекта компонентов МС, на кардиоренальный прогноз у больных, подвергшихся АКШ.

Как известно, МС тесно интегрирован в кардиоренальный континуум и оценка его прогностической роли у больных, подвергшихся АКШ, важна для оптимизации ближайших и отдаленных клинических последствий данной операции [Bagshaw S.M. et al., 2010; Weiner D.E. et al., 2006; Angeloni E. et al., 2012]. Кроме того, МС имеет тесные связи с ХБП, особенно у кардиологических больных [Engel A.M. et al., 2009].

Кроме того, данные о прогностическом значении избыточной массы тела и ожирения у больных, перенесших АКШ, являются противоречивыми. Так, некоторыми авторами не выявлено достоверного различия отдаленного прогноза после АКШ у больных с ожирением, имеющих различные индексы массы тела (ИМТ) [Engel A.M. et al., 2009]. В других исследованиях показано, что избыточная масса тела сопровождается достоверным увеличением риска развития ранних послеоперационных осложнений и госпитальной смертности, а наличие ожирения неблагоприятно влияет на отдаленный прогноз АКШ [Rahmanian P.B. et al., 2007].

Известно, что развитие ОПП после операции на сердце с использованием ИК значительно ухудшает ближайший и отдаленный прогноз [Zakeri R. et al., 2005; Hobson C.E. et al., 2009]. При этом значительно увеличивается частота сердечно-сосудистых осложнений и острой почечной недостаточности, госпитальная летальность колеблется от 6 % до 32,5 %, а также растет пропорция больных, нуждающихся в программном гемодиализе [Coca S.G. et al., 2012].

Нами проводилось исследование риска развития ОПП и прогностическое значение у больных с МС, подвергшихся АКШ. В клиническое сравнительное исследование были включены 742 больных (489 мужчин и 253 женщин) в возрасте от 53 до 67 лет (средний возраст  $62,1 \pm 4,7$  лет), которым в плановом порядке выполнялось АКШ и/или маммарно-коронарное шунтирование с применением ИК. Из них у 477 больных (64,3%) отсутствовал комплекс диагностических критериев МС (1-я группа), хотя выявлялись различные метаболические нарушения и/или АГ, и у 265 больных (35,7%) был диагностирован МС (2-я группа). Критериями исключения из исследования являлись первичные заболевания почек и СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Сравнение исходных данных обследованных в группах показало, что во 2-й группе перенесенный инсульт, ХСН II-III ФК, различные формы фибрилляции предсердий, а также метаболические нарушения по сравнению с 1-й группой выявлялись достоверно чаще (табл. 21). Показатели СКФ и sCr в группах отличались недостоверно, а также было недостоверно различие по гендерно-возрастному признаку, хотя в обеих группах мужчины преобладали. Суммарный операционный кардиоваскулярный риск (индекс EuroSCORE) во 2-й группе оказался достоверно выше, чем в 1-й группе ( $p < 0,001$ ).

Таблица 21.

Сравнение исходных клинико-инструментальных данных в группах (n/%)

| Признаки                                                          | 1-я группа<br>(n=477) | 2-я группа<br>(n=265) | p         |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| Мужчины                                                           | 310 / 65,0            | 179 / 67,5            | $> 0,05$  |
| Возраст, годы (M $\pm$ SD)                                        | 60,5 $\pm$ 4,6        | 63,3 $\pm$ 5,2        | $> 0,05$  |
| Инфаркт миокарда                                                  | 139 / 29,1            | 92 / 34,7             | $> 0,05$  |
| Ишемический инсульт                                               | 46 / 9,6              | 40 / 15,1             | 0,036     |
| ХСН II-III ФК                                                     | 156 / 32,7            | 109 / 43,4            | 0,027     |
| Фибрилляция предсердий                                            | 50 / 10,5             | 46 / 17,4             | 0,011     |
| Анемия (Hb $<$ 110 г/л)                                           | 37 / 7,8              | 22 / 8,3              | $> 0,05$  |
| ХБОЛ                                                              | 53 / 11,1             | 35 / 13,2             | $> 0,05$  |
| АО (ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> )                             | 103 / 21,6            | 86 / 32,5             | 0,002     |
| АГ (АД $>$ 140/90 мм рт. ст.)                                     | 251 / 50,5            | 164 / 61,9            | 0,018     |
| Уровень триглицеридов $\geq$ 1,7 ммоль/л                          | 36 / 7,5              | 54 / 20,4             | $< 0,001$ |
| Уровень ХС ЛПВП $<$ 1 ммоль/л у мужчин и $<$ 1,2 ммоль/л у женщин | 41 / 8,6              | 38 / 14,3             | 0,021     |
| Уровни ХС ЛПНП $>$ 3,0 ммоль/л                                    | 71 / 14,9             | 123 / 46,4            | $< 0,001$ |
| Гипергликемия натощак                                             | 66 / 13,8             | 61 / 23,0             | 0,002     |
| Нарушенная толерантность к глюкозе                                | 30 / 6,3              | 32 / 12,1             | 0,01      |
| Гиперурикемия                                                     | 33 / 6,9              | 35 / 13,2             | 0,007     |
| Табакокурение                                                     | 264 / 55,3            | 157 / 59,2            | $> 0,05$  |
| Индекс EuroSCORE, баллы (M $\pm$ SD)                              | 5,4 $\pm$ 0,7         | 8,1 $\pm$ 0,9         | $< 0,001$ |
| sCr, мкмоль/л (M $\pm$ SD)                                        | 84,2 $\pm$ 8,1        | 87,3 $\pm$ 7,6        | $> 0,05$  |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M $\pm$ SD)                      | 83,4 $\pm$ 9,0        | 79,4 $\pm$ 9,2        | $> 0,05$  |

Примечание: АО – абдоминальное ожирение; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Изучение риска развития послеоперационного ОПП в зависимости от величины ИМТ показало (табл. 22), что в 1-й группе у больных с ОПП нормальная масса тела выявлялась значительно реже, чем у больных без ОПП (20,2 % против 53,1%;  $p<0,001$ ), однако во 2-й группе различие было недостоверно. Кроме того, избыточная масса тела в обеих группах у больных с послеоперационным ОПП выявлялась достоверно чаще, чем у больных без ОПП.

Таблица 22.

Сравнение частоты развития ОПП в группах в зависимости от индекса массы тела у больных, подвергшихся АКШ (n/%)

| Индекс массы тела<br>(кг/м <sup>2</sup> ) | 1-я группа (n=477) |                    | 2-я группа (n=265) |                   |
|-------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
|                                           | ОПП (–)<br>(n=358) | ОПП (+)<br>(n=119) | ОПП (–)<br>(n=173) | ОПП (+)<br>(n=92) |
| Нормальная масса тела<br>(18,5 – 24,9)    | 190/53,1           | 24/20,2*           | 56/32,4            | 20/21,7           |
| Избыточная масса тела<br>(25,0 – 29,9)    | 112/31,3           | 51/42,9*           | 82/47,4            | 21/22,8*          |
| Степени ожирения абдоминального типа:     |                    |                    |                    |                   |
| I степень (30,0–34,9)                     | 40/11,2            | 25/21,0*           | 22/12,7            | 27/29,3*          |
| II степень (35,0–39,9)                    | 13/3,6             | 12/10,1*           | 9/5,2              | 15/16,3*†         |
| III степень (>40)                         | 3/0,8              | 7/5,9*             | 4/2,3              | 9/9,8*            |

Примечание. ОПП (–) – больные без ОПП; ОПП (+) – больные с ОПП.  
† – различие между больными с ОПП в группах.

Следует отметить, что в обеих группах у больных с ОПП по сравнению с больными без ОПП выявляемость ожирения всех степеней была достоверно выше. Также показано, что у больных без МС (1-я группа) связь ОПП с ожирением III степени была выражена сильнее ( $p=0,003$ ), чем при наличии I и II степеней ожирения. Во 2-й группе, развитие ОПП часто ассоциировалось с наличием ожирения I степени ( $p=0,002$ ). При этом межгрупповое различие было достоверным только у больных с ОПП и ожирением II степени ( $p=0,029$ ). Сравнение структуры больных с различной степенью ожирения в группах показало, что в 1-й группе у больных без ОПП удельный вес ожирения I степени составил 71,4%, а во 2-й группе – 62,9% и III степени – 5,4 и 11,4% соответственно. Среди больных с

ОПП частота ожирения I степени в 1-й группе составила 56,8%, а во 2-й группе – 52,9% и III степени – 15,9 и 17,6% соответственно.

С учетом максимальных показателей sCr в ранний послеоперационный период, ОПП диагностировали в 1-й группе у 119 больных (24,9%) и во 2-й группе – у 92 больных (34,7%). В результате, в обеих группах были выделены две подгруппы – больные с ОПП и без него. При сравнении частоты ранних сердечно-сосудистых осложнений выявлено, что в случае развития ОПП, особенно в 1-й группе, осложнения возникали чаще, чем у больных без ОПП (табл. 23). Кроме того, межгрупповые различия частоты сердечно-сосудистых осложнений выявлены только у больных без ОПП. При этом во 2-й группе по сравнению с 1-й группой достоверно чаще диагностировался острый коронарный синдром и/или послеоперационный инфаркт миокарда ( $p=0,018$ ), инсульт или транзиторная ишемическая атака ( $p=0,008$ ), желудочковая эктопия высоких градаций ( $p=0,013$ ) и пароксизмальные наджелудочковые тахикардии ( $p=0,017$ ).

Также следует отметить, что в обеих группах у больных с ОПП содержание sCr было достоверно выше, а величина СКФ достоверно ниже, чем у больных, не имевших ОПП. При этом во 2-й группе по сравнению с 1-й группой показатели sCr были достоверно выше ( $p=0,005$ ), а величины СКФ достоверно ниже ( $p=0,01$ ). Сеансы гемодиализа у больных с острой почечной недостаточностью (3-я стадия ОПП) в 1-й группе проводили в 5,9% случаев и во 2-й группе – в 17,4% случаев ( $\chi^2=5,94$ ;  $p=0,015$ ). В обеих группах количество выполненных аортокоронарных шунтов у больных с ОПП оказалось достоверно больше, чем у больных без ОПП. Кроме того, у больных 2-й группы было выполнено больше сосудистых шунтов, чем в 1-й группе, как при развитии ОПП ( $p=0,012$ ), так и без него ( $p<0,001$ ). Внутрибольничная летальность составила от 2,0% до 16,3% в зависимости от развития ОПП и наличия МС. При этом у больных 2-й группы независимо от развития ОПП внутрибольничная летальность была достоверно выше ( $p<0,05$ ), чем в 1-й группе.

Таблица 23.

Сравнение ранних послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений в группах  
в зависимости от развития ОПП (n/%)

| Осложнения и показатели функции<br>почек | 1-я группа (n = 477) |                      |        | 2-я группа (n = 265) |                     |        |
|------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------|----------------------|---------------------|--------|
|                                          | ОПП (–)<br>(n = 358) | ОПП (+)<br>(n = 119) | p      | ОПП (–)<br>(n = 173) | ОПП (+)<br>(n = 92) | p      |
| ОКС и/или острый инфаркт миокарда        | 15 / 4,2             | 7 / 5,9              | > 0,05 | 17 / 9,8*            | 12 / 13,0           | >0,05  |
| Ишемический инсульт или ТИА              | 16 / 4,5             | 13 / 10,9            | 0,02   | 19 / 11,0**          | 15 / 16,3           | >0,05  |
| ОСН III-IV класс по Killip               | 15 / 4,2             | 14 / 11,8            | 0,006  | 10 / 5,8             | 13 / 14,1           | 0,039  |
| Желудочковые нарушения ритма             | 26 / 7,3             | 18 / 15,1            | 0,017  | 25 / 14,5*           | 15 / 16,3           | >0,05  |
| Пароксизмы наджелудочковых<br>тахикардий | 33 / 9,2             | 21 / 17,6            | 0,019  | 29 / 16,8*           | 26 / 28,3           | 0,042  |
| Перикардит                               | 30 / 8,4             | 12 / 10,1            | >0,05  | 18 / 10,4            | 12 / 13,0           | >0,05  |
| Максимальное sCr, мкмоль/л (M±SD)        | 87,0±7,5             | 186,6±28,4           | <0,001 | 88,1±10,2            | 211,3±35,7††        | <0,001 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M±SD)   | 85,2±6,9             | 52,8±4,7             | <0,001 | 80,6±7,4             | 45,4±4,1††          | <0,001 |
| Проведение сеансов гемодиализа           | 0 / 0                | 7 / 5,9              | <0,001 | 0 / 0                | 16 / 17,4†          | <0,001 |
| Количество сосудистых шунтов (M±SD)      | 2,46±0,92            | 3,16±0,55            | 0,004  | 3,21±1,15**          | 3,76±1,09†          | 0,036  |
| Внутрибольничная летальность             | 7 / 2,0              | 8 / 6,7              | 0,008  | 10 / 5,8*            | 15 / 16,3*          | 0,01   |

Примечание. ОПП (–) – больные без ОПП; ОПП (+) – больные с ОПП. ОКС – острый коронарный синдром; ОСН – острая сердечная недостаточность. p – различие в сравнении с больными без ОПП в группах; \* – различие между больными без ОПП в группах (\* – p<0,05; \*\* – p<0,01); † – различие (p<0,05) между больными с ОПП в группах.

Сравнительный анализ метаболических показателей в зависимости от развития ОПП показал, что в обеих группах в случае развития ОПП величина ИМТ была достоверно выше, чем при отсутствии ОПП (табл. 24). Кроме того, во 2-й группе по сравнению с 1-й группой величины ИМТ были достоверно ( $p < 0,001$ ) выше как у больных с ОПП, так и без него. В отличие от диастолического АД, показатели систолического АД у больных с ОПП в обеих группах были достоверно выше, чем у больных без ОПП, а также во 2-й группе как при развитии ОПП, так и при его отсутствии.

Уровень общего холестерина крови (ОХС) независимо от развития ОПП в группах отличался недостоверно, и лишь во 2-й группе был достоверно выше у больных без ОПП, чем в 1-й группе ( $p = 0,003$ ). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в обеих группах у больных с ОПП оказалось достоверно выше, чем у больных без ОПП, а также во 2-й группе по сравнению с 1-й группой независимо от развития ОПП. Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов в зависимости от развития ОПП в группах отличалось недостоверно, однако во 2-й группе они по сравнению с 1-й группой имели достоверно худшие показатели. Уровни мочевой кислоты в крови только в 1-й группе у больных с ОПП были достоверно выше, чем у больных без ОПП, а также во 2-й группе по сравнению с 1-й группой как при развитии ОПП ( $p = 0,023$ ), так и при его отсутствии ( $p = 0,026$ ).

Для оценки ближайшего и отдаленного прогноза нами также сравнивались тяжесть (стадия) и продолжительность (обратимость) ОПП (табл. 25). Так, I стадия и транзиторное ОПП в 1-й группе выявлялись достоверно чаще, чем во 2-й группе ( $p = 0,006$ ), III стадия и необратимое течение ОПП с манифестацией в дальнейшем ХБП, наоборот, – во 2-й группе ( $p = 0,009$ ). Сроки пребывания больных в стационаре также зависели от тяжести ОПП, и во 2-й группе превышали таковые в 1-й группе ( $p = 0,008$ ). Внутрибольничная летальность в обеих группах у больных с III стадией ОПП была достоверно выше, чем у больных с I и II стадиями ОПП.

Таблица 24.

Сравнение показателей метаболического синдрома в зависимости от развития ОПП  
у больных, подвергшихся АКШ ( $M \pm SD$ )

| Показатели<br>метаболического синдрома          | 1-я группа (n = 477) |                      |         | 2-я группа (n = 265) |                     |        |
|-------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|----------------------|---------------------|--------|
|                                                 | ОПП (–)<br>(n = 358) | ОПП (+)<br>(n = 119) | p       | ОПП (–)<br>(n = 173) | ОПП (+)<br>(n = 92) | p      |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>            | 27,5 ± 3,5           | 28,7 ± 4,1           | 0,026   | 34,4 ± 3,2***        | 35,4±2,8†††         | 0,011  |
| Систолическое АД, мм рт. ст.                    | 136,2±10,3           | 141,3±12,3           | 0,015   | 141,9±12,4**         | 146,1±15,2†         | 0,023  |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.                   | 88,0 ± 6,8           | 89,2 ± 7,2           | > 0,05  | 91,6 ± 6,3           | 93,2 ± 6,7          | > 0,05 |
| Общий холестерин, ммоль/л                       | 5,70 ± 0,69          | 5,82 ± 0,79          | > 0,05  | 6,11±0,56**          | 6,26 ± 0,67         | > 0,05 |
| Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л                        | 2,96 ± 0,49          | 3,07 ± 0,30          | 0,023   | 3,24 ± 0,41**        | 3,38±0,50†††        | 0,03   |
| Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л                        | 1,19 ± 0,30          | 1,10 ± 0,26          | > 0,05  | 1,04±0,24***         | 0,98±0,21††         | > 0,05 |
| Уровень триглицеридов, ммоль/л                  | 1,63 ± 0,25          | 1,71 ± 0,23          | > 0,05  | 1,77 ± 0,21*         | 1,83 ± 0,28†        | > 0,05 |
| Содержание сахара в крови<br>натощак, ммоль/л   | 5,53±0,77            | 5,94±0,86            | < 0,001 | 5,87±0,74***         | 6,25±0,91†          | 0,022  |
| Содержание мочевой кислоты в<br>крови, мкмоль/л | 306,1±34,9           | 314,1±25,5           | 0,021   | 322,3±40,2*          | 330,2±31,9†         | > 0,05 |

Примечание: \* – различие у больных без ОПП в группах (\*– p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001); † – различие у больных с ОПП в группах (†– p < 0,05; †† – p < 0,01; ††† – p < 0,001). АД – артериальное давление; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Таблица 25.

Стадии и исходы (течение) периоперационного ОПП в сравниваемых группах (n/%)

| Стадии и исходы ОПП                          | 1-я группа<br>(n=119) | 2-я группа<br>(n=92) | $\chi^2$ (p) |
|----------------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------|
| I стадия ОПП                                 | 82 / 68,9             | 44 / 47,8            | 8,73 (0,003) |
| II стадия ОПП                                | 29 / 24,4             | 31 / 33,7            | 2,25 (>0,05) |
| III стадия ОПП                               | 8 / 6,7               | 17 / 18,5            | 5,76 (0,016) |
| Транзиторное ОПП                             | 92 / 77,3             | 53 / 57,6            | 7,58 (0,006) |
| Персистирующее ОПП                           | 19 / 16,0             | 21 / 22,8            | 2,23 (>0,05) |
| Манифестация ХБП после ОПП*                  | 8 / 6,7               | 18 / 19,6            | 6,78 (0,009) |
| Пребывание в стационаре, дни<br>(M $\pm$ SD) | 16,3 $\pm$ 2,7        | 20,1 $\pm$ 3,5       | (0,008)      |

Примечание: \* – учитывались больные с исходно нормальной функцией почек.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что наличие МС у больных, подвергшихся АКШ, ассоциируется с увеличением частоты периоперационного ОПП в 1,5 раза и ранних сердечно-сосудистых осложнений, а также высокой внутрибольничной смертностью. При оценке риска ОПП, кардиоваскулярного и ренального прогноза необходимо учитывать кумулятивный эффект составляющих МС, что позволит осуществлять комплекс превентивных мер с целью адекватной коррекции различных метаболических нарушений и контроля АД.

**Обсуждение.** Данное исследование показало, что наличие МС у больных, подвергшихся АКШ, является риск-фактором послеоперационного ОПП и неблагоприятно влияет на ближайший и отдаленный кардиоренальный прогноз. Некоторые расхождения в оценках прогностической роли МС в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ренальных поражений, возможно, связаны с различными компонентами, составляющими МС, выраженностью их нарушений и адекватностью корригирующей

терапии. Поэтому важно уточнить значение каждого компонента МС для кардиоренального прогноза, в первую очередь, абдоминального ожирения (АО) у больных, подвергшихся АКШ.

Результаты настоящего исследования показали, что наличие АО не только у больных с МС, но и без него достоверно часто ассоциировано с развитием послеоперационного ОПП после АКШ. При этом в группе больных с МС наиболее выраженная связь ОПП наблюдалась с ожирением I степени, а у больных без МС – с ожирением III степени. Также установлено, что у больных с ОПП по сравнению с больными без ОПП избыточная масса тела выявляется достоверно часто независимо от наличия МС. Необходимо отметить, что в группе больных с МС средние показатели ИМТ были достоверно выше, чем у больных без МС как при развитии ОПП, так и без него.

В исследовании, проведенном К. Kajimoto et al., МС выявлен у 46,6% больных, подвергшихся АКШ, из них у 3,8% возникла острая почечная недостаточность в ранний послеоперационный период. Кроме того, авторами, по данным многофакторного анализа, установлено, что наличие МС связано с увеличением относительного риска развития острой почечной недостаточности в ранний период после АКШ в 2,47 раз. В другом исследовании, проведенном А. М. Engel et al., показано, что избыточная масса тела является независимым фактором риска смертности и осложнений после операции АКШ.

При оценке провоцирующей роли АО в развитии ОПП у больных, подвергшихся АКШ, также необходимо учесть исходное функциональное состояние почек, так как, у большинства из них АО ассоциируется с ХБП, являющейся серьезным фактором риска ОПП и неблагоприятного кардиоренального прогноза [Foussas S.G., Tsiaousis G.Z., 2007]. В связи с этим, необходимо отметить, что нами в исследование включались и больные, имеющие исходные величины СКФ от 89 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что свидетельствует о незначительном снижении клубочковой фильтрации.

Нередко у больных с МС выявляется нарушение пуринового обмена – гиперурикемия, и оценка ее провоцирующей роли в отношении ОПП у больных, подвергшихся АКШ, представляет

интерес. Недавно было установлено, что гиперурикемия вызывает нарушение ауторегуляции почечной гемодинамики, снижение СКФ и стимуляцию системного воспаления, является фактором риска ОПП [Park S.H. et al., 2011]. Нами показано, что у больных без МС в случае развития послеоперационного ОПП содержание мочевой кислоты в крови достоверно выше, чем у больных без ОПП. Однако в группе больных с МС подобного различия данного показателя не выявлено.

Кроме того, содержание мочевой кислоты в крови у больных с ОПП во 2-й группе было достоверно выше, чем в 1-й группе. А. А. Ejaz et al., у больных с гиперурикемией, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, установили, что превентивная урикозурическая терапия способствует уменьшению уровня липокалина, ассоциированного желатиназой нейтрофилов, являющегося биомаркером ОПП, что подтверждает роль гиперурикемии как фактора риска развития ОПП.

Также следует отметить, что развитие ОПП у больных с МС, подвергшихся АКШ, по сравнению с больными без МС ассоциируется с высокой частотой ранних сердечно-сосудистых осложнений, острой почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, а также высокой внутрибольничной смертностью.

Таким образом, МС является фактором риска развития ОПП у больных, подвергшихся операции АКШ, и предиктором ранних послеоперационных кардиоваскулярных осложнений и внутрибольничной смертности. Даже незначительно сниженная клубочковая функция почек у больных с МС является дополнительным фактором риска развития послеоперационного ОПП и неблагоприятного прогноза. У больных с интактной функцией почек, перенесших послеоперационное ОПП, наличие МС увеличивает вероятность манифестации ХБП после АКШ и потребность в проведении программного гемодиализа. Установлено, что частота развития периоперационного ОПП, включая острой почечной недостаточности, выраженность дисфункции почек и ее исходы коррелирует наличием ожирения с различным индексом массы тела, а также избыточной массой тела. Гиперурикемия,

возможно, является дополнительным метаболическим фактором риска развития ОПП у больных с МС, подвергшихся АКШ.

#### 6.4. ХБП – фактор риска поздних рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции легочных вен

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающейся в клинической практике разновидностью тахикардий, которая составляет примерно 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма, и выявляется у 6-10% у больных с ишемической болезнью сердца [Heeringa J. et al., 2006; Lip G.Y. et al., 2012]. Кроме того, ФП представляет большую финансовую проблему для системы здравоохранения: фармакоэкономические расходы на лечение больных с ФП на 35-40 % выше, чем у больных той же возрастной группы и без ФП [Camm A.J. et al., 2010].

Важно отметить, что ФП ассоциируется с неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом, в частности, существенно увеличивает риск ишемического инсульта и хронической сердечной недостаточности, а также при ФП смертность в 2 раза выше, чем при синусовом ритме [Haeusler K.G. et al., 2012; Seow S.C. et al., 2007]. Установлено, что наличие ФП после кардиохирургических вмешательств сопряжено с повышенной летальностью, тромбоэмболическими осложнениями, снижением качества жизни [Beukema R. et al., 2009].

Начиная 80-х годов XX века, в клинической практике стали широко использовать интервенционные методы лечения нарушений ритма сердца, в том числе различных форм ФП. Наиболее часто применяется радиочастотная абляция (РЧА) аритмогенных зон в виде различных модификаций операции Cox (Maze – «лабиринт»), эффективность которой у больных с пароксизмальной ФП варьирует от 45 до 95% [Ad N. et al., 2009; Je H.G. et al., 2009]. Физиологическое обоснование проведения РЧА и ее высокая антиаритмическая эффективность у больных с ФП связаны с установлением эктопических фокусов в области устьев легочных вен до 80-90 % случаев [Parrone C. et al., 2003].

Следует отметить, что в последнее время в кардиохирургии приоритет отдается симультанным операциям, в том числе проведению периоперационной РЧА у больных с пароксизмальной формой ФП, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам [Budera P. et al., 2012; Bakker R.C. et al., 2013; Veasey R.A. et al., 2011; Wang J. et al., 2009]. В этом отношении практический интерес представляет изучение взаимодополняющих эффектов симультанных операций у больных ИБС в сочетании с пароксизмальной формой ФП.

Нами проводилось исследование эффективности РЧА, выполненной в ходе АКШ, у больных с ХБП и персистирующей ФП, исходя из вероятности возникновения поздних рецидивов ФП. В открытое клиническое исследование включено 318 больных (208 мужчин и 110 женщин) в возрасте от 43 до 65 лет (средний возраст  $59,4 \pm 6,3$  года), подвергшихся АКШ и РЧА. Интраоперационно проводилась РЧА устьев легочных вен, а также изоляция ушка левого предсердия. До операции из 318 больных у 75 больных (23,6%) СКФ была ниже  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  (1-я группа), то есть диагностировалась ХБП, и у 243 (76,4%) – ниже  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , (2-я группа). Критериями исключения являлись: первичные заболевания почек, послеоперационное ОПП; синдром слабости синусового узла и атриовентрикулярная (АВ) блокады; клапанные пороки сердца; дополнительные предсердно-желудочковые проводящие пути; патология щитовидной железы с нарушением гормональной активности; периоперационный инфаркт миокарда и инсульт.

Для оценки морфо-функционального состояния сердца проводили доплер-эхокардиографию на аппарате Acuson X300 («Siemens-Acuson», Германия) при синусовом ритме. Также проводилось электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца с помощью чреспищеводной электростимуляции (ЧПЭС) левого предсердия по общепринятой методике. Вычисляли следующие показатели: продолжительность кардиоцикла (интервал R–R), дисперсия зубца Р (dP), время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ), эффективный рефрактерный период левого предсердия (ЭРП<sub>лп</sub>), эффективный рефрактерный период АВ соединения (ЭРП<sub>ав</sub>), показатель «точка

Венкебаха», частотный порог индуцирования аритмии (ЧПИА) и частотный порог индуцирования ишемии (ЧПИИ) миокарда.

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) проводили с целью выявления нарушений сердечного ритма, в том числе бессимптомных пароксизмов и неустойчивых ФП (длительностью более 30 сек), а также определения эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда. В ближайший период после операции АКШ и РЧА больным в условиях стационара проводили телемониторирование ЭКГ с длительностью эпизодов от 7 до 24 часов неоднократно и суммарно в период от 30 до 78 часов ( $53,9 \pm 14,4$  часов). Инструментальные исследования больным проводили до, через 6 и 12 месяцев после АКШ в сочетании с РЧА.

Сравнение исходных клинико-инструментальных данных в группах показало, что в 1-й группе преобладают коморбидные состояния, и возраст больных выше (табл. 26). Так, во 2-й группе застойная ХСН, инфаркт миокарда в анамнезе и анемия (гемоглобин ниже 110 г/л) выявлялись достоверно чаще, чем в 1-й группе.

Таблица 26.

Сравнение исходных данных в группах в зависимости от эффективности РЧА (n / %)

| Параметры                                 | 1-я группа<br>(n=75) | 2-я группа<br>(n=243) | p      |
|-------------------------------------------|----------------------|-----------------------|--------|
| Мужчины                                   | 48 / 64,0            | 146 / 60,2            | нд     |
| Возраст, годы (M $\pm$ SD)                | 63,7 $\pm$ 3,1       | 55,7 $\pm$ 4,6        | 0,022  |
| Давность ФП, годы (M $\pm$ SD)            | 6,2 $\pm$ 2,5        | 4,8 $\pm$ 1,3         | 0,003  |
| ХСН II-III ФК                             | 27 / 36,0            | 32 / 13,2             | 0,012  |
| Артериальная гипертензия                  | 38 / 50,7            | 106 / 43,6            | нд     |
| Инфаркт миокарда в анамнезе               | 33 / 44,0            | 61 / 25,1             | 0,029  |
| Перенесенный инсульт                      | 8 / 10,7             | 13 / 7,0              | нд     |
| Сахарный диабет 2 типа                    | 15 / 20,0            | 48 / 19,8             | нд     |
| Анемия (Hb < 110 г/л)                     | 9 / 12,0             | 11 / 5,3              | 0,035  |
| Количество сосудистых шунтов (M $\pm$ SD) | 4,07 $\pm$ 1,47      | 3,17 $\pm$ 1,15       | 0,024  |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>           | 52,6 $\pm$ 5,3       | 71,5 $\pm$ 8,4        | <0,001 |
| ХБОЛ                                      | 7 / 9,3              | 15 / 6,2              | нд     |

Примечание. нд – недостоверно (p>0,05).

В ближайшие 2-3 недели после операции из 318 больных у 112 (35,2%) возникли ранние рецидивы ФП и/или трепетания предсердий и у остальных больных (64,7%) стабильно сохранялся синусовый ритм. Больным с ранними пароксизмами тахиаритмии назначались антиаритмические препараты (ААП).

Анализ результатов РЧА через 12 месяцев после операции выявил стабильный синусовый ритм без ААТ в 1-й группе у 47 больных (62,7%) и с применением ААТ – у 53 больного (70,7%), а во 2-й группе – у 189 (77,8%) и 208 больных (85,6%) соответственно, различие достоверно ( $p=0,016$ ). Больных 1-й группы, в зависимости от динамики СКФ через 12 месяцев после операции, разделили на 2 подгруппы: у 18 больных (24,0%) СКФ увеличилась в среднем на 22,5% ( $p=0,011$ ), то есть наблюдался регресс ХБП, а у 57 больных изменения СКФ были незначительными ( $p>0,05$ ).

Важно отметить, что исходные значения эхокардиографических показателей в группах были почти идентичны (табл. 27). При этом в 1-й группе ГЛЖ выявлена у 30 больных (40,0%) и во 2-й группе – у 85 больных (35,0%) ( $p>0,05$ ), диастолическая дисфункция ЛЖ – у 67 (89,3%) и 193 (79,4%) больных соответственно ( $p>0,05$ ), атриомегалия (диаметр ЛП более 50 мм) – в 30,7 и 21,8% случаев соответственно ( $p>0,05$ ).

Однако после операции у больных 1-й группы отмечена значительная динамика морфо-функциональных показателей сердца, особенно при регрессе ХБП, хотя их средние показатели больше свидетельствуют об улучшении сократительной и насосной функций, и кардиометрических показателей во 2-й группе. Особенно обращает на себя внимание уменьшение размеров полости ЛЖ, диаметра левого предсердия, кардиоторакального отношения (КТО), которые являются дополнительными факторами риска поздних рецидивов ФП

Как известно, нарушение диастолического расслабления миокарда желудочков вызывает увеличение размера и объема левого предсердия, усиление его систолы и повышение внутрисердечного давления, которые обладают провоцирующим действием в отношении возникновения ФП. Так, показатели диастолической функции ЛЖ после АКШ в сочетании с РЧА в обеих группах

достоверно улучшились, и различия показателей  $V_e$ ,  $V_a$  и IVRT в 1-й группе в сравнении со 2-й группой были достоверны ( $p<0,05$ ). Необходимо отметить, что в результате количество больных с ГЛЖ в 1-й группе уменьшилось на 26,7% и во 2-й группе – на 21,2%. Через 12 месяцев после операции частота диастолической дисфункции ЛЖ в 1-й группе уменьшилась на 31,3% ( $p<0,05$ ) и во 2-й группе – на 25,9%. Различие между группами недостоверно.

Таблица 27.

Сравнение эхокардиографических показателей в группах до и через 12 месяцев после операции АКШ в сочетании с РЧА ( $M\pm SD$ )

| Показатели               | Больные 1-й группы<br>(n=75) |                   | Больные 2-й группы<br>(n=243) |                   |
|--------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|
|                          | До<br>операции               | После<br>операции | До<br>операции                | После<br>операции |
| ЧСС, уд/мин              | 73,7 ± 3,4                   | 71,9 ± 3,0        | 72,3±4,5                      | 70,7 ± 2,7        |
| КТО, %                   | 51,5 ± 7,3                   | 47,7±4,8*         | 50,5 ± 6,0                    | 43,3±3,5*         |
| СИ, л/мин/м <sup>2</sup> | 2,29±0,16                    | 2,43±0,11*        | 2,34±0,18                     | 2,53±0,13*        |
| КДР ЛЖ, мм               | 56,3 ± 3,0                   | 53,3 ± 2,2        | 55,0 ± 3,4                    | 51,4 ± 2,7*       |
| КСР ЛЖ, мм               | 34,3 ± 2,9                   | 32,6 ± 3,1        | 33,5 ± 3,1                    | 32,7 ± 2,5        |
| ФВ ЛЖ, %                 | 51,0 ± 3,8                   | 54,3±2,5*         | 51,5±3,4                      | 56,2±2,5          |
| ОТС, усл. ед.            | 0,42 ± 0,02                  | 0,41 ± 0,02       | 0,43 ± 0,02                   | 0,42±0,02*        |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>  | 121,6±13,0                   | 116,3±10,8        | 119,9±14,4                    | 112,8±10,9*       |
| ЛП, мм                   | 38,5 ± 3,1                   | 36,4 ± 2,2        | 38,2 ± 3,3                    | 34,4 ± 2,6*       |
| $V_e$ , см/с             | 78,5 ± 4,0                   | 86,3±6,3*         | 80,4 ± 6,2                    | 91,6 ± 4,6*       |
| $V_a$ , см/с             | 91,3 ± 7,0                   | 84,5 ± 4,7*       | 89,8 ± 4,5                    | 80,5 ± 3,4*       |
| $V_e / V_a$              | 0,87±0,07                    | 0,98±0,11*        | 0,88±0,07                     | 1,12±0,14*        |
| IVRT, мс                 | 102,8 ± 9,5                  | 94,1 ± 6,3*       | 100,6±6,4                     | 88,9 ± 4,7*       |
| DT, мс                   | 195,4±9,7                    | 189,0 ± 8,2       | 194,8 ± 9,6                   | 184,4±7,5*        |

Представляет интерес изучение динамики электрофизиологических показателей сердца после операции АКШ в сочетании с РЧА для понимания роли электрического ремоделирования в обеспечении эффективности РЧА. Сравнение электрофизиологических показателей сердца до операции показало их практически идентичность в группах (табл. 28). Также отмечались характерные изменения этих показателей, свидетельствующие о

повышенной аритмогенной «готовности» предсердий – увеличение дисперсии зубца Р (dP), уменьшение показателей ЭРП<sub>лп</sub> и ЧПИА.

Однако повторное ЭФИ сердца через 12 месяцев после операции выявило достоверные сдвиги изучаемых показателей в обеих группах, свидетельствующие о повышении электрической устойчивости предсердий. Это, в первую очередь, обусловлено положительной динамикой морфо-функциональных показателей сердца, вызванной реваскуляризации миокарда после АКШ.

Таблица 28.

Сравнение электрофизиологических показателей сердца в группах до и через 12 месяцев после АКШ в сочетании с РЧА (M±SD)

| Показатели                | 1-я группа (n=75) |                | 2-я группа (n=243) |                |
|---------------------------|-------------------|----------------|--------------------|----------------|
|                           | До операции       | После операции | До операции        | После операции |
| R–R, мс                   | 796,1 ± 69,6      | 826,6 ± 60,2   | 785,5 ± 60,3       | 816,6 ± 53,9   |
| dP, мс                    | 44,1 ± 4,6        | 38,7 ± 3,5*    | 44,6 ± 3,5         | 39,9 ± 2,3*    |
| ВВФСУ, мс                 | 1064,3±150,9      | 937,7±96,6*    | 1106,0±135,3       | 966,6 ± 106,8  |
| КВВФСУ, мс                | 306,5±26,5        | 291,3±22,2     | 313,6±27,1         | 295,0 ± 21,3   |
| ЭРП <sub>лп</sub> , мс    | 247,8±18,6        | 278,4±12,7*    | 248,1±19,8         | 262,9 ± 13,0*  |
| ЭРП <sub>ав</sub> , мс    | 325,6±13,5        | 317,4±12,3     | 327,9±12,9         | 321,4 ± 10,4   |
| Точка Венке-баха, имп/мин | 150,5±15,1        | 160,7±14,3     | 149,8±16,3         | 153,8 ± 13,8   |
| ЧПИА,имп/мин              | 410,2±94,4        | 673,6±151,5*   | 403,9±90,7         | 522,5 ± 58,1*  |
| ЧПИИ,имп/мин              | 122,8±14,3        | 138,1±10,8*    | 121,8±11,2         | 127,5 ± 7,0*   |

Примечание. \* – различие показателей до и после операции (p<0,05).

Сравнение электрофизиологических показателей в группах после операции выявило достоверно (p<0,05) худшие показатели dP, ЭРП<sub>лп</sub> и ЧПИА у больных 2-й группы в сравнении с 1-й группой. Также следует отметить, что после АКШ в обеих группах достоверно увеличились значения ЧПИИ, которые свидетельствуют о повышении ишемического порога миокарда во время стресс-теста. При этом значения ЧПИИ после АКШ в 1-й группе были достоверно выше, чем во 2-й группе (в среднем на 7,7%; p=0,017).

Необходимо отметить, что риск возникновения поздних рецидивов ФП и частота рецидивов ФП обратно коррелировали с показателями СКФ после АКШ и процедуры РЧА. Эффективность РЧА ассоциировалась с тяжестью (стадией) ХБП. Кроме того, в 1-й группе частота госпитализаций по поводу рецидивов ФП за год составила  $2,2 \pm 0,5$  и во 2-й группе –  $0,6 \pm 0,3$  ( $p=0,005$ ). Выявлена обратная корреляция показателей СКФ с индексом объема левого предсердия и давностью ФП.

**Обсуждение.** Необходимо отметить, что эффективность метода РЧА как сохранение стабильного синусового ритма или отсутствие рецидивов ФП значительно варьирует, и это зависит от множества различных факторов, в том числе, от характера аритмии (пароксизмальная, персистирующая и постоянная) и модификаций операции «лабиринт» [Искендеров Б.Г. и др., 2001; Bakker R.C. et al., 2013; Veasey R.A. et al., 2011; Wang J. et al., 2009]. Также показано, что эффективность РЧА по поводу пароксизмальной формы ФП при продолжительных наблюдениях постепенно снижается и в период от 1 года до 5 лет составляет 69-57% [Budera P. et al., 2012; Bakker R.C. et al., 2013]. Оценка эффективности РЧА также зависит от применения многократного и длительного ХМ ЭКГ, то есть в течение нескольких суток. Так, показано, что, при длительном ХМ ЭКГ по сравнению со стандартной (одномоментной) электрокардиографией рецидивы ФП выявляются на 12-20% чаще.

Отсутствие различия частоты тромбоэмболических осложнений в группах, в том числе кардиоэмболического инсульта, как в ранний послеоперационный, так и отдаленный период, возможно, объясняется тем, что больные с продолжающимися пароксизмами ФП после АКШ и неэффективной РЧА постоянно принимали варфарин, и у большинства из них выполнялась процедура изоляции ушка левого предсердия.

Нами у данной категории больных выявлено, что наряду с основными факторами риска наличие дисфункции почек как до операции, так и после РЧА является предиктором поздних рецидивов ФП и определяет эффективность РЧА [Искендеров Б.Г., Рахматуллин А.Ф., 2014]. Установлено, что улучшение клубочковой фильтрации у больных, подвергшихся АКШ в сочетании с РЧА, способствует поддержанию стабильного синусового ритма после процедуры в

отдаленном периоде. Также выявлены тесные корреляции функции почек, морфо-функциональных и электрофизиологических показателей сердца после АКШ в сочетании с РЧА.

Так, у больных с максимальной тенденцией к нормализации морфо-функциональных и электрофизиологических показателей сердца отмечается высокий антиаритмический эффект РЧА, то есть отсутствие рецидивов ФП без применения ААП. Показано, что улучшение функции почек после операции ассоциируется с тенденцией к нормализации показателей диастолической функции сердца, способствующей также снижению «аритмогенной готовности» предсердий, их электрической дисперсии.

Таким образом, с одной стороны, стабилизация синусового ритма после успешной РЧА способствует уменьшению сердечно-сосудистых осложнений и тем, самым, повышает эффективность операции АКШ и, с другой стороны, регресс морфо-функционального и электрического ремоделирования сердца после улучшения реваскуляризации миокарда значительно снижает аритмогенный потенциал предсердий. Выявлено, что сниженная фильтрационная функция почек у больных, перенесших РЧА легочных вен в сочетании с АКШ, ассоциируется с повышенным риском рецидивирования ФП и относительно низкой эффективностью РЧА, в том числе в комбинации с антиаритмической терапией.

## Раздел 7. КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ (КИН) В ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ КАРДИОЛОГИИ

Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества (РКВ) широко используются для диагностики и лечения кардиологических больных. Ежегодно в США проводятся более чем 1 млн. зондирований сердца. Продолжающийся рост коронарных вмешательств вместе со старением населения и усложнением применяемых процедур привели к увеличению частоты поражений почек, вызванных РКВ, – контраст-индуцированной нефропатии (КИН).

### 7.1. Патогенез и диагностика КИН

Определение КИН основывается на трех важных составляющих: ухудшение почечных функций по сравнению с исходным статусом; временными взаимосвязями между снижением функции почек и воздействием РКВ; исключение альтернативных объяснений причин ухудшения почечных функций.

Много лет, благодаря доступности и низкой стоимости, определение sCr был основным критерием, характеризующим функцию почек, в том числе в крупных современных КИ изменения sCr использовали для выявления КИН. Хотя диагностика КИН в различных КИ отличается, обычно используют абсолютный прирост sCr более чем на 0,5 мг/дл ( $\geq 44,2$  мкмоль/л) или более чем на 25% относительно исходного уровня в течение 48-72 часов после воздействия РКВ и при отсутствии альтернативных причин ОПП.

Отсутствие единообразия определения КИН привело к различиям частоты выявления КИН в клинической практике. Согласно данным комитета США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств (FDA), распространенность КИН, и определяемой по уровню sCr, колеблется от 0,6% до 2,3%. Однако, если учесть такие важные факторы риска, как ХПН и СД, то распространенность КИН может оказаться высокой, приближаясь к 50%.

Учитывая некоторые ограничения определения sCr, как мера падения почечной функции, в настоящее время изучается роль нескольких новых биомаркеров у пациентов с ОПП, включая КИН: цистеин С, NGAL, молекула повреждения почки, альфа-глутатиона S-трансферазы мочи были обнаружены после воздействия РКВ.

*Патогенез КИН* все еще сомнителен и, вероятно, является многофакторным. КИН, как думается, зависит от формирования свободных радикалов, образующихся в кислой среде почечной медуллы. Гиперосмолярный стресс, вызванный использованием РКВ, способствует возникновению свободных кислородных радикалов, приводящих к прямому цитотоксическому эффекту и апоптозу клеток почечных канальцев и клубочков.

Влияние РКВ на почечную гемодинамику также может играть главную роль в патогенезе КИН. Наружная медулла – область риска ОПП, так как, эта область является более уязвимой к уменьшению напряжения кислорода. Установлено, что введение РКВ вызывает констрикцию прямых сосудов, снабжающих кровью наружную медуллу, уменьшение почечного медуллярного кровотока, снижение СКФ и напряжения кислорода, увеличение агрегации эритроцитов.

В эксперименте установлено, что внутриартериальное введение РКВ вызывает двухфазный ответ – короткий период почечной гиперперфузии, сопровождаемой вазоконстрикцией, сменяется с гипоперфузией и, наконец, наступает восстановление нормального кровотока в течение нескольких минут. У пациентов с уровнем sCr > 1,5 мг/дл введение РКВ во время коронарной ангиографии привело к постепенному снижению скорости почечного кровотока.

Вязкость (осмолярность) РКВ по-разному оказывает влияние на почечную гемодинамику. Так, у пациентов с ХПН, получавших внутривенно болюс гиперосмолярного РКВ было выявлено прогрессирующее снижение, как почечного кровотока, так и СКФ.

Установлено, что уровень эндотелина в крови – сильного эндогенного вазоконстриктора, увеличивается после применения РКВ и, как полагают, эндотелин участвует в патогенезе КИН. Иммунологические механизмы также вовлечены в патогенез КИН. Атероземболическая болезнь почек также может способствовать

ухудшению почечной функции после ангиографических процедур, и должна быть рассмотрена в дифференциальной диагностике острой почечной недостаточности после введения РКВ.

## 7.2. Факторы риска развития КИН

Идентифицированы несколько главных факторов риска развития КИН, включая предшествующая ХБП, СД, преклонный возраст, анемия, застойная ХСН, большой объем вводимых РКВ, выполнение процедуры в условиях нестабильной гемодинамики, и использование лекарств, близких по нефротоксическому эффекту к РКВ (табл. 29).

Таблица 29.

Риск-факторы развития КИН

| Немодифицируемые                                   | Модифицируемые                                                   |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <i>Пациент-зависимые факторы:</i>                  |                                                                  |
| Преклонный возраст                                 | Анемия                                                           |
| Сахарный диабет                                    | Дефицит внутрисосудистого объема                                 |
| Предшествующая ХБП с ХПН или без нее               | Сочетанный прием нефротоксических лекарств или веществ           |
| Застойная ХСН                                      | Гипоальбуминемия (< 3,5 г/дл)                                    |
| Низкий сердечный выброс                            | Гипотензия или нестабильность гемодинамики во время процедуры    |
| Трансплантация почек                               |                                                                  |
| <i>Факторы, связанные с проводимой процедурой:</i> |                                                                  |
| Экстренное вмешательство                           | Большой объем контрастного вещества                              |
| ЧКВ при остром коронарном синдроме                 | Высокая осмолярность или степень ионизации контрастного вещества |
|                                                    | Многократное введение РКВ в течение 72 ч                         |
|                                                    | Внутриаортальная баллонная контрпульсация                        |
|                                                    | ЧКВ в условиях кровопотери                                       |

### *Хроническая почечная недостаточность*

Исходно сниженная функция почек является самым сильным предиктором развития КИН при проведении интервенционных вмешательств. Исходно повышенный уровень sCr является еще

больше фактором риска КИН. Пациенты, имеющие значительное снижение функции почек до процедуры, по сравнению с пациентами с нормальным или близким к норме почечной функцией имеют более чем 10-кратный увеличенный риск развития КИН.

### ***Сахарный диабет***

У больных с СД и сохранной функцией почек при отсутствии других факторов риска частота КИН обычно умеренно увеличена, или даже сопоставима с таковыми у здорового населения. Однако при наличии почечной дисфункции пациенты с СД имеют существенно увеличенный риск КИН и нуждаются в ЗПТ.

### ***Пожилый возраст***

Пожилый возраст пациентов сильно коррелирует с вероятностью развития КИН. Пациенты старше 75 лет имеют почти 2-кратное увеличение риска КИН по сравнению с молодыми пациентами. С возрастом уменьшение СКФ, канальцевой секреции и концентрационной функции почек, с одной стороны, и более высокая распространенность ХБП, анемии и застойной ХСН у пожилых пациентов, с другой, увеличивает частоту КИН.

### ***Анемия и кровопотеря***

Анемия является независимым предиктором КИН и более низкое исходное значение гематокрита увеличивает риск КИН независимо от величины СКФ. Пациенты, имеющие одновременно низкие исходные значения гематокрита и СКФ, обладают самым высоким риском развития КИН. Частота развития КИН также увеличивается в связи с падением гематокрита во время самой процедуры.

### ***Объем контрастного вещества***

Ухудшение почечной функции после применения РКВ тесно коррелирует с объемом контрастного вещества, являющегося единственным модифицируемым фактором риска КИН. Однако широкий диапазон применяемых объемов РКВ (от < 100 мл до > 800 мл) может вызвать увеличение риска КИН в зависимости от особенностей пациентов, клинических ситуаций и диагностических критериев КИН. Показано, что минимальная доза РКВ, которая не вызывает ОПН и не требует проведения диализа, составляет 100 мл.

Однако у пациентов, страдающих одновременно ХПН и СД, даже введение менее чем 100 мл РКВ может вызвать КИН. Установлено, что отношение объема РКВ к исходной величине СКФ является более сильным предиктором КИН, чем только объем РКВ.

### ***Свойства контрастных веществ***

Йодсодержащие РКВ классифицируются в зависимости от содержания йода в них (в 1 мл раствора), осмолярности (гипер-, изо- и гипоосмолярные), уровня их ионизации (ионный и неионный), вязкости и степени их полимеризации (мономерные и димерные).

Результаты КИ в отношении влияния РКВ на риск КИН противоречивы. В рандомизированных исследованиях у пациентов с предшествующим ХБП ионное гиперосмолярное РКВ вызвало более выраженное повреждение почек, чем неионное гипоосмолярное РКВ. Также показано, что РКВ, обладающие относительно высокой и низкой вязкостью, кратковременно увеличивают почечный кровоток, однако назначение гиперосмолярного РКВ связано со снижением почечного медуллярного кровотока и напряжения кислорода, а также увеличением агрегации эритроцитов.

### ***Повторное назначение контрастного вещества***

Ситуации, требующие повторного назначения РКВ в течение короткого промежутка времени, увеличивают риск КИН. В то же время отсутствуют КИ относительно выбора идеального промежутка времени для повторного назначения РКВ. Разумным представляется 3-недельный интервал времени, так как, в большинстве случаев КИН почечная функция восстанавливается за этот период.

### ***Комбинация нескольких факторов риска***

Показано, что у пациентов, подвергнутых рентгенконтрастному исследованию, частота КИН варьирует в зависимости от комбинации двух или более факторов риска. Риск развития и частота КИН после ЧКВ, как показано, значительно повышается с увеличением числа факторов риска. В.А. Bartholomew et al. (2004) предложили метод риск-стратификации КИН у пациентов, подвергшихся ЧКВ (табл. 30). Расчет коэффициента риска, основанного на восьми основных показателях, позволяет выявлять пациентов с высоким риском КИН/диализа, и смертности в течение года.

Таблица 30.

Риск-стратификация КИН и почечной недостаточности,  
требующих проведения диализа

| Факторы риска                                        |                   | Баллы                   |
|------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Артериальная гипотензия*                             |                   | 5 баллов                |
| Применение внутриаортальной баллонной контрпульсации |                   | 5 баллов                |
| ХСН III/IV ФК по NYHA                                |                   | 5 баллов                |
| Возраст > 75 лет                                     |                   | 4 балла                 |
| Анемия**                                             |                   | 3 балла                 |
| Сахарный диабет                                      |                   | 3 балла                 |
| Объем контрастного вещества                          |                   | 1 балл на каждый 100 мл |
| sCr >1,5 мг/дл                                       |                   | 4 балла                 |
| <b>Или</b>                                           |                   |                         |
| СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                  |                   | 2 балла для СКФ < 40–60 |
|                                                      |                   | 4 балла для СКФ < 20–40 |
|                                                      |                   | 6 балла для СКФ < 20    |
| <b>Оценка риска</b>                                  |                   |                         |
| Риск в баллах                                        | Риск развития КИН | Риск для диализа        |
| < 5 баллов                                           | 7,5%              | 0,04%                   |
| 6–10 баллов                                          | 14%               | 0,12%                   |
| 11–16 баллов                                         | 26,1%             | 1,09%                   |
| >16 баллов                                           | 57,3%             | 12,6%                   |

Примечание. \* – гипотензия (систолическое АД < 80 мм рт.ст.), возникшая во время ЧКВ, и требующая инотропной медикаментозной поддержки в течение по крайней мере 1 часа, или внутриаортальной баллонной контрпульсации в течение 24 часов; \*\* – анемия (исходный показатель гематокрита < 39% для мужчин и < 36% для женщин).

***Динамика sCr после введения РКВ***

Как правило, РКВ вызывает почечную дисфункцию в течение первых 12–24 часов и пик концентрации sCr достигает в течение 3 дней после введения РКВ. Если увеличение sCr в течение первых 24 часов составляет менее чем на 0,5 мг/дл, то вряд ли может развиваться

КИН. В большинстве случаев, снижение функции почек носит умеренный и транзиторный характер и функция почек в течение 3-5 дней восстанавливается. После 1-3 недель обычно содержание sCr возвращается к исходному уровню, или приобретает новое исходное значение. Однако у некоторых пациентов имеется постоянное снижение почечных функций, и они впоследствии нуждаются в проведении ЗПТ. Это относится пациентам, имеющим предшествующую ХБП и/или многочисленные факторы риска КИН.

### Последствия КИН

Развитие КИН после коронарной ангиографии и/или ЧКВ ассоциируется с длительной госпитализацией, значительным ростом заболеваемости и госпитальной смертности, высокой стоимостью лечения. Развитие КИН также коррелирует с отдаленной заболеваемостью и смертностью. КИН – третья наиболее распространенная причина острой почечной недостаточности у госпитализированных пациентов. Почти все случаи КИН вызывают умеренное транзиторное ухудшение почечных функций, и лишь в небольшом количестве случаев требуется проведение диализа.

Однако пациенты с высоким риском КИН, имеющие СД или предшествующую ХБП, более чем в 7% случаев нуждаются во временном диализе или имеют прогрессирование болезни с развитием терминальной стадии почечной недостаточности. Среди пациентов, получавших однажды временный диализ, в 13–50% случаев в дальнейшем возникает потребность в проведении постоянной ЗПТ. Госпитальная летальность у пациентов, нуждающихся в диализе после ЧКВ, очень высока и она составляет 37-39%.

## 7.3. Профилактика и лечение КИН

Учитывая прогностически неблагоприятное влияние КИН, каждая попытка должна способствовать уменьшению ее возникновения. Лучший подход в предупреждении КИН является идентификация пациентов с высоким риском, обеспечение адекватной гидратации во время процедуры, и минимизация количества используемого РКВ [Palevsky P.M., 2009]. Из множества

разработанных превентивных мер лишь очень небольшое количество является эффективным в снижении частоты КИН (табл. 31).

Таблица 31.

### Стратегии и их эффективность для снижения риска КИН

| Профилактические стратегии           | Эффективность        |
|--------------------------------------|----------------------|
| <i>Фармакологические средства:</i>   |                      |
| Гидратация                           | Благоприятно         |
| Натрий бикарбонат                    | Данные противоречивы |
| Фуросемид                            | Может быть вредным   |
| Маннитол                             | Может быть вредным   |
| N-ацетилцистеин                      | Данные противоречивы |
| Допамин                              | Нет выгоды           |
| Фенолдопам                           | Нет выгоды           |
| Теofilлин/аминофиллин                | Данные противоречивы |
| Антагонисты кальция                  | Данные противоречивы |
| ИАПФ и блокаторы рецепторов АТ II    | Данные противоречивы |
| Предсердный натрийуретический пептид | Нет выгоды           |
| Простагландин E <sub>1</sub>         | Может быть полезным  |
| Статины                              | Может быть полезным  |
| <i>Нефармакологические методы:</i>   |                      |
| Гемодиализ                           | Данные противоречивы |
| Гемофильтрация                       | Может быть полезным  |
| Инфузионная система Venephit™        | Может быть полезным  |
| Система RenalGuard®                  | Может быть полезным  |

### 7.3.1. Требования и режимы гидратации

Адекватная гидратация во время процедуры – ключевой компонент в сохранении функции почек у пациентов, подвергающихся к рентгенконтрастному исследованию. Цель гидратации – обеспечить нормальный внутрисосудистый объем, чтобы увеличить почечную перфузию и сохранить адекватный диурез, сопоставимый до введения РКВ, и предотвратить гипотензию. В последующих исследованиях изучали влияние таких факторов, как

оптимальный способ, выбор времени, продолжительность и интенсивность гидратации.

### ***Способ гидратации***

У специалистов нет единого мнения по лучшему способу гидратации для предупреждения развития КИН. В различных КИ, включавших пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести, и независимо от перорального или внутривенного способа гидратации получены идентичные результаты в отношении профилактики КИН [Wróbel W. et al., 2010]. Тем не менее, в современных рекомендациях говорится, что внутриартериальное введение йодсодержащих РКВ сопряжено с более высоким риском КИН, чем внутривенное их введение.

### ***Изотонический или полуизотонический солевой раствор***

Показано, что внутривенное введение изотонического солевого раствора по сравнению с полуизотоническим раствором реже вызывает КИН после ЧКВ [Mueller C. et al., 2002]: 0,7% против 2% соответственно ( $p=0,04$ ). Изотоническая гидратация была особенно полезной у женщин (0,6% против 5,1%), у пациентов с СД (0% против 5,5%) и у тех, которые получали большой объем контрастного вещества (более 250 мл).

### ***Непрерывная гидратация против болюсной гидратации***

В рандомизированном исследовании OTHER CAN установлено, что у пациентов с умеренной почечной недостаточностью, подвергнутых селективной коронароангиографии, частота КИН в группе пациентов, получающих быструю внутривенную гидратацию по сравнению с группой, получающей болюсный способ гидратации, была недостоверно ниже. Также показано, что у пациентов с исходно нормальной функцией почек, болюсное введение по 300 мл изотонического солевого раствора в течение процедуры чаще вызывало КИН, чем введение 2000 мл данного раствора внутривенно за 12 часов до и после проведения контрастного исследования.

### ***Режимы гидратации для отдельных категорий пациентов***

Универсальных рекомендаций по тактике гидратации при проведении рентгеноконтрастных исследований, не существуют. Однако определенные клинические ситуации, а именно,

систолическая дисфункция миокарда и ХПН, требуют осторожного подхода к проведению гидратации. Согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда, пациенты с ХПН, подвергающиеся коронароангиографии, должны получать внутривенную гидратацию с изотоническим солевым раствором со скоростью 1 мл/кг/час, начатую, по крайней мере, за 12 ч до ангиографии и продолжающуюся в течение, по крайней мере, 24 ч после процедуры. Доза применяемого РКВ при этом не должно превышать 4 мл/кг. У пациентов с умеренным/выраженным снижением ФВ рекомендуемый режим гидратации включает возмещение объема, соответствующего диурезу, чтобы поддержать эуволемический статус в течение 12 ч до и после процедуры.

### Использование бикарбоната натрия

Введение раствора бикарбоната натрия рассматривается как мера, призванная уменьшать риск повреждения почек, вызванного контрастом, путем уменьшения количество зависимых от рН-фактора свободных радикалов. В проспективных рандомизированных КИ профилактическая гидратация с бикарбонатом натрия обеспечила лучшую защиту от КИН, чем альтернативные режимы гидратации. Однако, в другом крупном рандомизированном КИ [Brag S. et al., 2008], у 353 пациента с исходной величиной СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и при наличии, по крайней мере, одного фактора риска КИН (СД, АГ, ХСН, возраст старше 75 лет), гидратация с бикарбонатом натрия не выявило преимуществ. Более того, в крупном ретроспективном многофакторном анализе результатов из клиники Мейо показано, что лечение с бикарбонатом натрия ассоциировалось с увеличением риска КИН (ОР – 3,10; p<0,001).

### Стимуляция (форсирование) диуреза

Результаты КИ об эффективности форсированного диуреза в профилактике КИН противоречивы. Интенсивная гидратация в комбинации с диуретиками является целью поддержания высокого уровня диуреза, обеспечивающего быстрое выведение из организма РКВ и уменьшение его токсических эффектов [Bartorelli A.L. et al.,

2010]. Однако В. Dussol et al. (2006) у пациентов с ХПН (СКФ < 37 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), подвергнутых рентгеноконтрастному исследованию, дополнительной выгоды от добавления фуросемида к внутривенной гидратации не выявили. Кроме форсирования диуреза, важно подобранное замещение жидкости, которое позволяет поддерживать внутрисосудистый объем в организме и уменьшить риск любой гипергидратации или недостаточной гидратации.

### 7.3.2. Фармакотерапия КИН

**N-ацетилцистеин.** В рандомизированном исследовании APART (Acetylcysteine to Prevent Angiography-related Renal Tissue injury) профилактический пероральный прием N-ацетилцистеина в комбинации с гидратацией превосходил эффект гидратации в профилактике КИН. Так, в основной группе КИН была у 8% пациентов, а в группе плацебо – у 45%.

Однако в слепом рандомизированном исследовании LIPSIA-N-АСС у больных, подвергнутых первичной ангиопластике по поводу ОИМ с подъемом сегмента ST, уменьшения частоты КИН при внутривенной инфузии большой дозы N-ацетилцистеина (1200 мг два раза в день в течение 48 часов) по сравнению с плацебо не выявлено: 14% против 20% соответственно ( $p > 0,05$ ) [Thiele H. et al., 2010].

**Допамин.** Уменьшение почечного кровотока вследствие вазоконстрикции рассматривается в качестве фактора, предрасполагающего к развитию КИН. Так как, допамин в низкой дозе оказывает дилатирующее действие на почечные сосуды, можно полагать его нефропротективный эффект. Однако допамин не показал защитного влияния на почечные функции у пациентов, подвергнутых контрастным исследованиям, и даже усугубилась тяжесть почечной недостаточности и удлинилась ее продолжительность.

**Фенолдопам** – селективный агонист рецепторов допамин-1, который увеличивает почечный плазматок. В пилотном исследовании больные с предшествующей ХПН (исходный sCr 2,5-5,0 мг/дл), и подвергавшиеся ангиографии, были рандомизированы на группы: 1) получающие комбинацию фенолдопама и гидратацию, и 2) получающие только гидратацию [Tumlin J.A. et al., 2002]. Назначение фенолдопама вызвало увеличение почечного плазматока и

уменьшение пикового уровня sCr спустя 72 часа после введения контраста, и в результате частота КИН имела тенденцию к снижению: 21% и 41% соответственно ( $p>0,05$ ).

Однако в многоцентровом рандомизированном исследовании CONTRAST (fenoldopam mesylate for the prevention of CONTRAST-induced nephropathy) с участием 315 пациентов, подвергавшихся коронарной ангиографии, и с клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин, лечение с фенолдопам в дозе 0,05-0,1 мкг/кг/мин, начатое за 1 час до процедуры и продолжающееся в течение 12 ч после нее, в сравнении с плацебо достоверного уменьшения частоты КИН не выявило: 33,6% против 30,1% [Stone G.W. et al., 2003].

**Теofilлин и аминофиллин.** Теофиллин и аминофиллин, являющиеся неспецифическими антагонистами аденозиновых рецепторов ( $A_1$ ), противостоят уменьшению почечного кровотока и СКФ, вызванное действием РКВ. В нескольких рандомизированных КИ показано, что профилактическое внутривенное введение 200 мг теофиллина у пациентов, имеющих высокий риск, уменьшает частоту КИН по сравнению с плацебо: 4% против 16% ( $p=0,046$ ) [Huber W. et al., 2002]. Однако в другом рандомизированном КИ введение теофиллина не обеспечивало преимущества в уменьшении частоты КИН по сравнению с плацебо [Shammas N.W. et al., 2001].

**Антагонисты кальция.** Механизмы действия антагонистов кальция обеспечивают их благоприятное влияние на почечные функции, в том числе при развитии КИН, благодаря улучшению почечной гемодинамики (вазодилатации), регрессу гипертрофии почек, торможению отложения макромолекул в мезангиальной ткани и образованию свободных радикалов. Однако результаты КИ о профилактическом эффекте антагонистов кальция противоречивы.

**ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина-II.** Учитывая то, что ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) уменьшают вазоконстрикцию, предполагалось, что их применение может уменьшить медуллярную ишемию и частоту КИН в случае проведения коронароангиографии. Показано, что прием каптоприла, начатый за один час до ангиографии, в дозе 25 мг три раза ежедневно в течение трех дней, уменьшает частоту развития

КИН на 79% у больных с СД [Gupta R.K. et al., 1999]. Каптоприл вызывал увеличение СКФ, а в контрольной группе СКФ уменьшалась. Кроме того, в группе каптоприла увеличение sCr и мочевины было достоверно меньше, чем в контрольной группе. Однако эти данные не были подтверждены в ретроспективном исследовании, включавшем 230 пациентов в возрасте 65 лет и старше, страдающих почечной недостаточностью и перенесших коронарную ангиографию [Cirit M. et al., 2006]. В данном исследовании использование ИАПФ сопровождалось 3-кратным увеличением частоты КИН.

Поэтому в настоящее время нельзя утверждать, что ИАПФ являются эффективными в предотвращении КИН у больных, имеющих факторы риска КИН. Более того, некоторые исследователи считают, что терапия ИАПФ или БРА должна быть прекращена до проведения рентгеноконтрастных исследований. Однако в рандомизированном проспективном исследовании, включавшем 220 пациентов с тяжелой ХБП (СКФ 15-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), и получавших длительное время лечение препаратами ИАПФ или БРА, прекращение их приема за 24 часа до и в течение трех суток после коронарной ангиографии не выявило защитного эффекта на почечные функции или уменьшения частоты КИН [Kurnik B.R. et al., 1998].

Следовательно, пока нет достаточного доказательства, чтобы утверждать целесообразность назначения или прекращения приема препаратов ИАПФ или БРА до проведения контрастного исследования у пациентов, имеющих риск КИН.

**Предсердный натрийуретический пептид.** В рандомизированном и плацебо-контролируемом КИ предсердный натрийуретический пептид, применяемых в трех разных дозах, не способствовал снижению частоты КИН [Kurnik B.R. et al., 1998].

**Простагландин E<sub>1</sub>.** Базируясь на данных о том, что у больных с КИН снижены уровни простагландинов, вызванное нарушением физиологического баланса вазоконстрикции/вазодилатации, то предполагалось положительный эффект профилактического применения простагландина E<sub>1</sub> в уменьшении частоты КИН [Sketch M.H.Jr. et al., 2001].

В двойном слепом рандомизированном и плацебо-контролируемом КИ изучался эффект внутривенного введения простагландина  $E_1$  в трех различных дозах. Во всех группах простагландина  $E_1$  независимо от дозы препарата выявлено статистически, но менее выраженное увеличение  $sCr$  после проведения контрастного исследования по сравнению с группой плацебо. Самый явный эффект наблюдался у пациентов, которые получили средние дозы препарата (20 нг/кг/мин).

**Статины.** В двух ретроспективных группах больных, подвергавшихся коронароангиографии, и предварительно принимавших лечение статинами, была показана более низкая частота КИН [Attallah N. et al., 2004; Khanal S. et al., 2005]. Однако в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом КИ, включавшем 247 больных с ХПН (клиренс креатинина  $<60$  мл/мин и/или содержание  $sCr > 1,1$  мг/дл), и перенесших коронарную ангиографию, этого не подтвердилось. В основной группе больные получали 160 мг симвастатина в 4 приема (по 40 мг перорально каждые 12 часов, начиная вечером перед процедурой и заканчивая утром после процедуры) и группа плацебо. В обеих группах получены схожие высокие показатели  $sCr$  спустя 48 часов после коронарной ангиографии, частоты КИН и клинических исходов через 1 и 6 мес. [Jo S.H. et al., 2008].

### 7.3.3. Заместительная почечная терапия при КИН

Показания к ЗПТ условно можно делить на:

#### **Биохимические –**

- Рефрактерная гиперкалиемия  $> 6,5$  ммоль/л.
- Рефрактерный метаболический ацидоз  $< 7,15$ .
- Мочевина плазмы  $> 27$  ммоль/л.
- Рефрактерные электролитные нарушения: гипонатриемия, гипернатриемия или гиперкальциемия.

#### **Клинические –**

- Выделение мочи  $< 0,3$  мл/кг/ч более 24 ч или анурия более 12 ч.
- ОПП с полиорганной недостаточностью.
- Рефрактерная гиперволемия.

- Повреждение органов: перикардит, энцефалопатия, нефропатия, миопатия, уремическое кровотечение.
- Тяжелое отравление или передозировка лекарств.
- Тяжелая гипотермия или гипертермия.

**Гемодиализ (ГД).** Йодсодержащие РКВ способны диализироваться. Плазменный клиренс большинства современных РКВ составляет 50-70 мл/мин, и в течение 4-5 часов гемодиализа более 80% РКВ выводится из плазмы [Dawson P., 2002]. Результаты КИ, посвященных изучению эффективности ГД в профилактике КИН после рентгеноконтрастных процедур у больных предшествующей ХБП, противоречивы. Так, показано, что профилактический ГД, проведенный сразу после введения РКВ, способствовал уменьшению частоты КИН [Vogt B. et al., 2001]. Кроме того, потребность во временном или долгосрочном ГД после выписки из стационара была низкой [Lee P.T. et al., 2007]. Однако в другом КИ выявлено, что комбинация внутривенной гидратации и профилактического ГД вызывает менее выраженное снижение клиренса креатинина в течение 72 часов после коронароангиографии, чем использование только гидратационной терапии.

**Гемофильтрация.** В проспективном КИ у больных с ХПН ( $sCr > 2$  мг/дл) профилактическое применение гемофильтрации (замещение жидкости 1000 мл/час без потери веса) до и после ЧКВ сравнивалось гидратационной терапией (контрольная группа). В основной группе по сравнению с контрольной частота КИН (5% против 50%;  $p < 0,001$ ) и временной ЗПТ (3% против 25%;  $p < 0,001$ ), уровень госпитальной летальности (2% против 14%;  $p = 0,02$ ) и смертности в течение года после выписки (10% против 30%;  $p = 0,01$ ) были достоверно низкими [Marenzi G. et al., 2003]. В дальнейшем ими показано [Marenzi G. et al., 2006], что при использовании комбинации гидратации и гемофильтрации до и после рентгеноконтрастного исследования частота КИН (3% против 26% против 40% соответственно;  $p = 0,03$ ), потребность в ГД (0% против 10% и 30%;  $p = 0,002$ ) и госпитальная летальность (0% против 10% против 20%;  $p = 0,03$ ) достоверно ниже, чем при гемофильтрации.

**Почечно-направленная (селективная) терапия**(targeted renal therapy) – подход, нацеленный на доставку терапевтических агентов непосредственно к почкам, используя специальную инфузионную систему Venerphit™. Это обеспечивает высокие и устойчивые концентрации лекарств в почках, минимизируя их системные эффекты и побочные действия. У 285 больных с факторами риска КИН, фактически частота КИН при использовании инфузии фенолдопама непосредственно в почечные артерии была достоверно ниже, чем предсказуемая с помощью оценки риск-факторов частота КИН: 8,1% против 28,0% ( $p < 0,001$ ) [Mehran R. et al., 2004].

**Заключение.** КИН – ятрогенное нарушение, вызванное непосредственно назначением РКВ, и связано с неблагоприятным прогнозом. Настоящее время наиболее эффективной и безопасной стратегией предупреждения КИН является внутривенная гидратация с использованием изотонического солевого раствора во время процедуры, и уменьшение количества РКВ.

Хотя, нет абсолютно безопасного РКВ, тем не менее, в отношении нефротоксичности предпочтительны гиперосмолярные РКВ. Все пациенты с ХБП должны получить с профилактической целью гидратацию с изотоническим раствором NaCl, начатую, по крайней мере, за 12 ч до ангиографии и продолжающуюся как минимум в течение 24 ч после процедуры. Повторение контрастных исследований в пределах короткого срока (3–10 дней), когда это требуется, должно обескураживать. Лекарства, которые ухудшают почечную функцию, должны быть отменены, по крайней мере, за 48 ч до процедуры. Профилактическая гемофильтрация должна проводиться за 6 ч до начала сложных вмешательств и у пациентов с очень высоким риском КИН. Новые методы лечения, такие как контролируемая гидратация в комбинации со стимуляцией диуреза, показали многообещающие предварительные результаты.

## Раздел 8. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

В мире, среди пациентов, страдающих патологией сердечно-сосудистой системы, ежегодно увеличивается число тех, которые нуждаются в экстракорпоральных методах ЗПТ в связи с наличием терминальной стадии ХПН. В США, Японии и странах Западной Европы среди причин терминальной стадии ХПН после сахарного диабета второе место занимает АГ. Самая высокая заболеваемость наблюдается среди пациентов пожилого и старческого возраста [Calvino J. et al., 1999; Levey A. et al., 2002]. Это объясняется тем, что значительно большее количество больных стало доживать до терминальной стадии ХПН благодаря современной, эффективной терапии [Levey A. et al., 2007]. В настоящее время более 1,5 млн. человек в мире получают ЗПТ диализом [Palevsky P.M., 2009].

Современные данные говорят о том, что почти 45% летальных исходов в популяции диализных пациентов обусловлены поражением сердечно-сосудистой системы, причем 20% – острым инфарктом миокарда. Риск смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний у больных, находящихся на лечении гемодиализом (ГД), в 10-30 раз выше, чем в общей популяции.

В США число больных, нуждающихся в ЗПТ (диализе и пересадке почки), увеличивается в 1,5 раза каждые 10 лет, а расходы на их лечение – удваиваются. По данным Регистра Российского Диализного Общества (РДО), в последнее время наблюдается рост числа больных, находящихся на ЗПТ, в среднем на 10,5%. Средний возраст больных, получающих ЗПТ в России, составляет 47 лет [Бибков Б.Т., Томилина Н.А., 2006].

На лечение одного диализного больного в течение года в России расходуется не менее 1-1,5 млн. рублей, что в 100 раз выше подушевого норматива Программы государственных гарантий. Стоимость одной процедуры ГД в России в среднем составляет 3-8 тыс. руб. и стоимость лечения одного пациента в течение года (165 диализов) – 0,5-1,5 млн. руб. По данным регистра РДО, число

больных, получающих ЗПТ за период 1998-2005 г., увеличилось с 66 до 115 человек на 1 млн. населения. Несмотря на это, обеспеченность населения России ЗПТ остается в 6 раз ниже, чем в странах Евросоюза, то есть 5 из 6 больных терминальной стадией ХПН погибают, не получая диализа ввиду его недоступности.

## 8.1. Факторы кардиоваскулярного риска и профилирование пациентов для ЗПТ

Когда наступает 5 стадия ХБП (СКФ  $<15$  мл/мин) – ХПН, назначают ЗПТ. В настоящее время существуют три метода ЗПТ: ГД, перитонеальный диализ (ПД) и трансплантация почки [Пилотович В.С. и др., 2009]. Из них наиболее часто используется программный ГД (85% пациентов). ГД – метод внепочечного очищения крови путем диффузии токсических веществ через полупроницаемую мембрану под воздействием разности осмотического давления веществ по разные стороны мембраны, омываемой, с одной стороны, постоянным током крови, с другой – диализирующим раствором. Данный метод лечения заключается в постоянном проведении 3 раза (иногда 4 раза) в неделю процедур очищения крови с длительность 4-5 часов.

Перитонеальный диализ (ПД) – метод гемокоррекции, основанный на принципе диффузного обмена, фильтрационного и конвекционного переноса через «перитонеальную мембрану» низко- и среднемолекулярных, и белковых субстанций, а также жидкости из крови в диализирующий раствор, находящийся в брюшной полости. Этот метод более физиологичен, так как проводится круглосуточно, детоксикация и удаление избыточной жидкости происходит плавно. Пациенты получают амбулаторный ПД в режиме 3-4 обмена по 2 литра в сутки. Кроме того, проводится и аппаратный ПД в течение 8 часов обычно ночью. ПД несколько дешевле, чем аппаратный ГД. Приблизительно 2/3 больных находится на ГД и 1/3 на амбулаторном ПД [Новикова Н.А. и др., 2011].

Трансплантация почки – это наиболее эффективное лечение и ХПН излечивается полностью на период функционирования трансплантата. Пересадка почки даёт избавление от ГД на 13-15 лет.

Вместе с тем, трансплантация почки требует оперативного вмешательства, иммуносупрессивного лечения, нередко осложняется инфекциями и достаточно дорогая.

По данным литературы, при обоих методах диализа наиболее частой причиной летального исхода является заболевания и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [Даугирдас Д.Т. и соавт., 2001; Levey A. et al., 2007]. Поэтому профилактика и лечение прогрессирования кардиологических нарушений при хронических заболеваниях почек имеет первостепенное значение для сохранения жизни пациентов. Факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у больных, находящихся на диализе, являются наличие ХСН к началу диализа, пожилой возраст, курение, алкоголь, АГ, гиперлипидемия, атеросклероз почечных сосудов (табл. 32). К ним так же относятся специфические для терминальной стадии ХПН гипернатриемия, гипергидратация, активация ренин-ангиотензиновой системы, гиперкалиемия, гипопротеинемия, метаболический ацидоз, уремическая интоксикация, изменение ригидности сосудистой стенки, кальциноз сосудов и клапанов сердца, анемия, влияние артериовенозной фистулы, изменения нутритивного статуса (гипопротеинемия и гипоальбуминемия) [Фомин В.В. и соавт., 2011].

Кроме того, независимым фактором риска является патогенез основного заболевания почек, приведший к развитию терминальной ХПН, и сопутствующие заболевания. Самостоятельное влияние на сердечно-сосудистую систему имеет и сама процедура ГД и ПД, так как при них возникают значительные изменения гомеостаза, и это воздействие происходит регулярно и длительное время.

Особенностью кардиоренального взаимодействия у больных, находящихся на ГД, является то, что отрицательное влияние кардиальной патологии на почечную функцию уже малозначимо, так как функция почек уже стойко утрачена, а влияние дисфункции почек проявляется более ярко, чем в додиализной стадии ХБП.

На основании анализа результатов лечения и обследования 110 больных, получавших ЗПТ методом ГД, и 30 пациентов, находящихся на ПД в отделении диализа ГБУЗ ПОКБ им. Н.Н. Бурденко, нами определены основные 5 категории пациентов.

Таблица 32.

Некоторые факторы риска, их негативные эффекты и механизмы коррекции при ГД

| <b>Фактор</b>                     | <b>Его воздействие</b>                                             | <b>Влияние гемодиализа</b>                                         |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Гипергидратация                   | Отеки, ↑ОЦК, ↑ АД, анемия, снижение гематокрита                    | Удаление избытка жидкости, уменьшение отеков                       |
| Гипернатриемия                    | Задержка жидкости, ↑АД                                             | Удаление избытка натрия                                            |
| Гиперфосфатемия, гиперкальциемия  | Остеопороз, кальцификация сосудов, клапанов сердца и мягких тканей | Снижение уровня фосфора, нормализация кальция в сыворотке крови    |
| Гиперкалиемия                     | Брадикардия, нарушения сердечного ритма                            | Удаление избытка калия, нормализация сердечного ритма              |
| Метаболический ацидоз             | Интоксикация, метаболические нарушения, гипоксия тканей            | Компенсация ацидоза                                                |
| Уремическая интоксикация          | Интоксикация, метаболические нарушения, гипоксия тканей            | Снижение уровня уремической интоксикации                           |
| Вазоконстрикция                   | Повышение АД                                                       | Удаление части сосудосуживающих веществ                            |
| Гиперлипидемия                    | Прогрессирование атеросклероза                                     | Существенно не влияет                                              |
| Электролитные нарушения           | аритмии                                                            | Возникает при резком и быстром изменении концентраций электролитов |
| Анемия                            | Гипоксия тканей                                                    | Уменьшает воздействие токсинов на эритропоэз                       |
| Гипопротеинемия, гипоальбуминемия | Понижен нутритивный статус                                         | Уменьшает воздействие токсинов на синтез протеинов                 |

*Первая категория пациентов* – это декомпенсированные пациенты, начинающие ГД или регулярно нарушающие рекомендованный водно-электролитный режим, режим лечения и

нагрузок. В этом случае имеется гипергидратация, как внутриклеточная с отеками тканей, так и внеклеточная с увеличением объема циркулирующей крови, перегрузкой сердечно-сосудистой системы. Патология почек, приведшая к терминальной стадии ХПН, резко нарушает гомеостаз пациента. Гипернатриемия развивается у 90% таких пациентов, закономерно увеличивая гипергидратацию во всех секторах организма (внеклеточном, внутриклеточном, внутрисосудистом), с ростом объема циркулирующей крови растет АД. Включаются и другие механизмы АГ. Так, с ростом уремической интоксикации повышается осмолярность крови, увеличивается уровень мочевой кислоты, нарастают явления метаболического ацидоза, нарушения липидного обмена, прогрессирует атеросклеротическое поражение сосудов. АГ регистрируется у 80% больных, начинающих ЗПТ. ГЛЖ регистрируется у 91% больных, получающих ГД от 1 года до 2 лет. Как правило, кардиоренальный синдром прогрессирует.

*Вторая категория пациентов* – это пациенты, вошедшие в субкомпенсацию, поддерживаемую процедурами ГД. При этом гипергидратация носит умеренный (2-4% массы тела) и непостоянный характер. Пациенты набирают 2-4 литра жидкости за 1-2 дня междиализного периода, причем это происходит непосредственно перед сеансом ГД, а в первые сутки после ГД водный обмен почти компенсирован. У таких пациентов АД держится в пределах нормы ( $< 140/90$  мм рт. ст.) без приема дополнительных гипотензивных средств. Процесс прогрессирования ГЛЖ сначала тормозится, а в дальнейшем она может регрессировать. Адекватная доза гемодиализа ( $KT/V \geq 1,2-1,4$ ) способствует удалению избытка натрия, фосфора и кальция, уменьшению степени метаболического ацидоза. Таким образом, у стабильного компенсированного пациента, находящегося на ГД, воздействие кардиоваскулярных факторов риска менее выражено. Кардиоренальные синдромы могут регрессировать.

*Третья категория пациентов* – это пациенты, получающие более 10-15 лет программный ГД. У таких пациентов на первый план выходят осложнения длительного ГД: вторичный амилоидоз, остеопороз, кальциноз сосудов и клапанов сердца, ХСН, эксцентрическая ГЛЖ и дилатационная кардиомиопатия.

*Четвертая категория пациентов* выявляется среди тех, которые получают лечение амбулаторным ПД в начальном этапе лечения (первые 12-36 месяцев), и они имеют остаточную функцию почек и хорошую фильтрационную способность брюшины. Коррекция нарушений водно-электролитного состава крови и гиперазотемии происходит плавно, в течение всех суток и моделируется собственная функция почек. При этом нагрузка на сердечно-сосудистую систему аналогична таковой у пациентов с незначительным снижением СКФ.

И наконец, *пятая категория пациентов* – это те пациенты, которые находятся на ПД более 3-5 лет, когда выделительная функция брюшины снижена, в ее стенке развивается фиброз и обменные процессы протекают крайне медленно. Вследствие этого влияние гипергидратации, гипернатриемии, гиперфосфатемии, гиперазотемии и других факторов риска на систему кровообращения проявляется в полной мере. Клинико-лабораторные показатели для различных категорий пациентов, находящихся на ГД и ПД, представлены в табл. 33.

Таблица 33.

Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от вида проводимой ЗПТ (M±SD)

| Показатели           | Программный ГД<br>(n=110) |           |            | Амбулаторный ПД<br>(n=30) |           |
|----------------------|---------------------------|-----------|------------|---------------------------|-----------|
|                      | I (n=20)                  | II (n=76) | III (n=14) | IV (n=12)                 | V (n=18)  |
| САД, мм рт. ст.      | 153±13                    | 123±17    | 91±18      | 120±17                    | 161±21    |
| ДАД, мм рт. ст.      | 93±10                     | 79±10     | 73±16      | 72±11                     | 90±9      |
| Мочевина,<br>ммоль/л | 18,7±6,8                  | 22,5±7,3  | 17,4±4,8   | 19,5±3,6                  | 21,8±0,2  |
| sCr, мкмоль/л        | 980±65                    | 790±71    | 820±45     | 710±53                    | 910±38    |
| Гемоглобин, г/л      | 83,3±19,5                 | 98,2±13,1 | 99,2±15,3  | 89,2±15,3                 | 76,9±19,5 |
| Альбумин, г/л        | 36,3±3,1                  | 40,9±2,5  | 40,1±4,7   | 38,1±4,7                  | 34,2±3,0  |
| Калий, ммоль/л       | 6,3±0,6                   | 4,8±0,7   | 4,6±0,5    | 5,2±0,8                   | 5,7±0,9   |
| ФВ, %                | 71,8±2,2                  | 78,5±9,6  | 78,5±9,6   | 78,5±9,6                  | 78,5±9,6  |

Клинические проявления поражений сердечно-сосудистой системы у пациентов с терминальной стадией ХПН отличаются

выраженным полиморфизмом. К ним относятся ХСН, ИБС, нарушения ритма и проводимости сердца, перикардит, дистрофия миокарда, ремоделирование артерий эластического типа и развитие аневризмы аорты [Ronco C. et al., 2008]. Кроме того, вопросы ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) далеки от разрешения и представляют большие трудности для врача-нефролога даже в специализированном стационаре.

Поэтому, заслуживает внимание анализ каждого из факторов риска развития ССО и его влияние на прогноз у больных, находящихся на ЗПТ. Так, наличие клинических признаков ХСН в самом начале ЗПТ является важнейшим фактором, определяющим течение ремоделирования ЛЖ, вероятность возникновения осложнений и уровень летальности.

## 8.2. Морфо-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при длительной ЗПТ

Наблюдающиеся при терминальной стадии ХПН *нарушения электролитного баланса* играют важную роль в возникновении аритмий и сердечной недостаточности [McAlister F.A. et al., 2004]. Калий, натрий и кальций являются основными ионами, ответственными за нормальную электрическую активность сердца, так как они формируют потенциалы покоя и действия кардиомиоцитов, а также регулируют диастолическую (спонтанную) деполяризацию клеток синусового узла [Ronco C. et al., 2010]. Кроме того, кальций выполняет функции посредника (мессенджера), который вместе с магнием и фосфором участвует в сокращении кардиомиоцитов, обеспечивая сопряженность процессов возбуждения и сокращения. На ЭКГ могут выявляться признаки гипер- и гипокалиемии, гипокальциемии, приводящие к нарушениям проводимости и аритмиям [Мухин Н.А. и др., 2004]. Гипокалиемия встречается у пациентов на диализе редко, и может быть связана с диареей, низким калием в диализате, передозировкой диуретиков.

Прогностически неблагоприятным и наиболее частым признаком поражения сердца у пациентов с ХПН является *ремоделирование ЛЖ*,

которое характеризуется гипертрофией и перегрузкой ЛЖ, дистрофическими изменениями в миокарде и нарушениями процессов реполяризации, вследствие анемии и метаболических нарушений [Ronco C. et al., 2010]. Кардиометрические исследования выявляют увеличение камер сердца и массы миокарда практически у 100% больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на ЗПТ [Bagshaw S.M. et al., 2010].

Наиболее частым вариантом ГЛЖ у больных с ХПН является концентрическая ГЛЖ, характеризующаяся утолщением межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ при нормальном или незначительном увеличении размера его полости. Этот вариант ГЛЖ одинаково часто обнаруживается у больных, получающих как программный ГД, так и амбулаторный ПД. При этом частота ГЛЖ возрастает с увеличением продолжительности ЗПТ [Даугирдас Д.Т. и соавт., 2001]. Эксцентрическая ГЛЖ выявляется реже (в 26,2% случаев), чем концентрическая (в 64,8% случаев). [Новикова Н.А. и соавт., 2011]. Асимметричная ГЛЖ у уремических больных встречается в 18-20% случаев [Clark R.A. et al., 2007]. В формировании асимметрической ГЛЖ у больных с терминальной стадией ХПН не исключается роль гиперпаратиреоза [McCullough R.A. et al., 2010] и гиперактивности симпатической нервной системы. Смешанный вариант ГЛЖ характеризуется значительным увеличением толщины стенок ЛЖ в сочетании с увеличением его полости [Серов В.А. и соавт., 2008].

Уремия является фактором, определяющим большой спектр нарушений структуры миокарда у пациентов в терминальной стадии ХПН. Такие нарушения включают гипертрофию миокарда, диффузный реактивный миокардиальный фиброз, кальциноз коронарных артерий, наконец, гибель кардиомиоцитов посредством некроза и апоптоза [Комиссаров К.С., 2002]. Кроме того, собственно уремия за счет содержания в сыворотке кардиодепрессивных субстанций отягощает поражение дистального русла коронарных артерий – периферический артериосклероз [Hollenberg S.M., 2007].

Примерно у 10% больных во время сеанса программного ГД возникает *артериальная гипотония* [McAlister F.A. et al., 2004].

Провоцировать гипотонию могут гиповолемия, применение диализных мембран с недостаточной биосовместимостью, использование гипонатриевого диализирующего раствора, гипертермия, а также нарушение функции барорецепторов. У больных, получающих лечение ГД, имеет место обратная зависимость смертности от уровня АД – «U-форма» зависимости [Daveport A. et al., 2010]. Это объясняется отрицательным влиянием не только высоких, но и низких цифр АД на выживаемость.

У пациентов с терминальной стадией ХПН выявляются *признаки систолической дисфункции*, проявляющейся кардиомегалией, тахикардией и влажными хрипами в легких. Диагностика ранней стадии ХСН у больных с терминальной стадией ХПН вызывает затруднения, так как наличие таких симптомов, как одышка, сердцебиения и утомляемость должно трактоваться, как проявление ХСН с осторожностью, поскольку может быть связано с хронической анемией [Комиссаров К.С., 2002]. Периферические отеки у больных ХПН связаны с нарушением больными водно-солевого режима и недостаточным потреблением белка в пище, что также затрудняет диагностику ХСН. Некоторые исследователи считают систолическую дисфункцию нехарактерной для диализных пациентов [Bock J.S. et al., 2010], а другие находят ее признаки у 36-62% уремических больных [Bagshaw S.M. et al., 2010].

Крайним проявлением систолической дисфункции является *застойная ХСН*. Она обуславливает до 37% общей летальности недиабетических пациентов. Предложен специальный термин “уремическая кардиомиопатия”, применяемый к пациентам, резистентным к любым попыткам ультрафильтрации, для которых характерна значительная дилатация камер сердца, низкие показатели сердечного выброса и АД [Ronco C. et al., 2008]. Это связано с тем, что в генезе дилатационной кардиомиопатии у диализных больных определенная роль отводится воздействию на миокард уремических токсинов, а также факторов, отрицательно влияющих на метаболизм миокарда: катехоламины, авитаминоз D, средние молекулы [Zoccali C. et al., 2002; Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N. et al., 2010].

*Ремоделирование сосудов* начинается обычно как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности

тканевых и циркулирующих гуморальных факторов [Лондон Ж.М., 2000]. В последующем структурные повреждения сосудов проявляются нарушениями их функций, что последовательно ведет к расстройству кровообращения органов и нарушению их функций.

Существует несколько вариантов ремоделирования сосудов. *Утолщение мышечного слоя* (медии) и/или субэндотелиальных слоев интимы вследствие гиперплазии гладкомышечных клеток в сосудах крупного и среднего калибра или гипертрофии в резистивных сосудах. *Дилатация сосуда* развивается вследствие перестройки клеточных и неклеточных компонентов сосудистой стенки в ответ на увеличение тока крови или возникновение аневризмы. Этот вариант является характерным у больных уреимией [Мухин Н.А. и др., 2003; McCullough P.A. et al., 2010]. *Атрофия сосуда* – это вариант структурных изменений, развивающийся при резком уменьшении кровенаполнения сосуда.

Таким образом, при уремии существует целый комплекс факторов, различными путями влияющий на структуру и функцию сосудов. При терминальной стадии ХПН процессы атеросклероза и артериосклероза часто сосуществуют. Их совместное воздействие определяет ряд особенностей ремоделирования сосудов при терминальной стадии ХПН.

### 8.3. Атеросклеротические поражения сосудов у больных с терминальной стадией ХПН и их профилактика

При терминальной стадии ХПН атеросклероз сосудов развивается более часто и рано, чем в общей популяции. Атеросклероз – самая частая причина сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХПН. В качестве ведущих причин указываются: нарушения липидного обмена, которые наблюдаются практически у 100% больных ХПН, и оксидативный стресс, способствующий перекисному окислению липидов и образованию наиболее атерогенных окисленных ЛПНП. Вместе с тем в последние годы получены данные о том, что классические факторы развития

атеросклероза, такие как гиперхолестеринемия или АГ, при уремии не столь значимы [Clark R.A. et al., 2007].

В последнее время внимание исследователей привлечено к уремическим токсинам как факторам риска поражения сердца и сосудов при уремии. В этом аспекте особый интерес вызывает исследование механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы малоизученными уремическими токсинами, такими как конечные продукты гликирования (КПГ), асимметричный диметиларгинин (АДМА) и гомоцистеин. Накопление их в процессе развития ХПН и неадекватность удаления при ГД объясняют ускоренный атерогенез, развивающийся еще в додиализной стадии ХПН и резко ускоряющийся в процессе лечения больных хроническим ГД.

Показано, что КПГ обладают высокой атерогенностью и вызывают дисфункцию эндотелия, что существенно повышает риск повреждения сосудов и сердца. АДМА, накапливающийся в крови у больных ХПН, является эндогенным конкурентным ингибитором синтеза оксида азота (NO). В настоящее время показано, что NO является ключевым звеном в торможении процессов атерогенеза, агрегации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. В связи с этим торможение синтеза NO рассматривают в качестве первого этапа поражения сосудов атеросклеротическим процессом.

Гипергомоцистеинемия выявляется у 85-100% больных в терминальной стадии ХПН и в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска сосудистых поражений при уремии. Гипергомоцистеинемия, помимо прямого повреждающего действия на эндотелий сосудов, способствует усилению процессов окисления ЛПНП и тромбообразования, оказывает митогенное влияние на гладкомышечные клетки, стимулирует накопление белков в атеросклеротической бляшке, влияет на синтез коллагена (гомоцистеиновая теория атеросклероза).

Как известно, основные процессы атерогенеза формируются задолго до начала лечения ГД, в первые 2 года лечения программным ГД процесс атерогенеза резко активизируется и прогрессирует по мере увеличения длительности ЗПТ. Установлено, что увеличение толщины интима и медиа (ТИМ) прямо коррелирует с уровнем

ЛПНП. Также выявлена связь между увеличением ТИМ и наличием бляшек [Фомин В.В. и соавт., 2011]. Показано, что у пациентов с терминальной стадией ХПН в возрасте 50 лет при ультразвуковом исследовании общей сонной артерии (ОСА) атеросклеротические бляшки были обнаружены в 50-60% случаев, тогда как у лиц без поражения почек, сопоставимых по полу, возрасту и уровню АД, они выявлялись лишь в 12-20% случаев. Следует отметить, что более тесная зависимость нарушений метаболизма липидов и наличия атеросклеротических бляшек также выявлена с нарушениями кальциевого и фосфорного метаболизма, активностью паратгормона и возрастом [Даугирдас Д.Т. и др., 2001; Пилотович В.С. и др., 2009].

Кроме гипергидратации, причиной повышения ригидности артерий является *нарушение метаболизма фосфора и кальция*. Помимо общих факторов, у больных уремией принципиальное значение имеют повышенные значения произведения Са и Р, гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз, увеличение концентрации в крови витамина D и длительность ЗПТ. Характерной локализацией кальцификации является медиа артерий, которая при терминальной стадии ХПН поражается на всем своем протяжении. По данным большинства статистик, у пациентов, получающих лечение ГД, включая лиц молодого возраста, отложение кальция в сосудах выявляется в 40-92% случаев. При этом у пациентов с ХПН кальцификация сосудов начинается на 10-20 лет раньше, чем в общей популяции.

Также обнаружена связь между скоростью пульсовой волны в аорте, выраженностью кальциноза медиа проводящих артерий и высоким показателем произведения Са и Р. По данным Т. Kawagishi и соавт., увеличение ТИМ крупных артерий у больных терминальной стадией ХПН ассоциируется с гиперпаратиреозом. Также отмечена связь между высоким уровнем паратгормона и снижением растяжимости (эластичности) ОСА.

У больных с терминальной стадией ХПН выявляется ослабление постишемической вазодилатации (проба с реактивной гиперемией), что предполагает связь между структурными изменениями артерий и дисфункцией эндотелия, причиной которой могут быть напряжение

сдвига на эндотелии, оксидативный стресс, токсический эффект гомоцистеина на эндотелий и другие факторы [Calvino J. et al., 1999].

Таким образом, при уремии сочетаются 2 вида ремоделирования артерий – атеросклеротическое и артериосклеротическое, что определяет одновременное нарушение обеих их функций – проводящей и демпфирующей. В многочисленных исследованиях показано, что в терминальной стадии ХПН у пациентов в возрасте 45-54 лет, получающих лечение хроническим ГД, риск сердечной смерти почти в 65 раз выше, чем в общей популяции. Еще более драматичная ситуация наблюдается у пациентов в возрасте 20-30 лет, получающих заместительную терапию. Частота смерти от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в возрасте 20-30 лет соответствует уровню смерти у лиц в возрасте 70-80 лет, не страдающих СД и уремией.

*Профилактика сосудистых поражений при уремии.* Диализ сам по себе не повышает податливость артерий, и, по некоторым данным, функция последних по мере увеличения длительности ЗПТ ухудшается. Важно знание механизмов развития жесткости артерий для поиска путей обратимости или уменьшения этих изменений. Так, в ряде исследований показано, что у пациентов, находящихся на лечении программным ГД, снижение СПВ и АД на фоне длительной антигипертензивной терапии сопровождалось увеличением их выживаемости [Stidley C.A. et al., 2006]. Также установлено, что при сочетанном использовании ингибиторов АПФ и антагонистов альдостерона уменьшается артериальный фиброз [Vukusich A. et al., 2010]. Учитывая, что кальцификация артерий вызывает повышение их жесткости, гиперфосфатемию и вторичный гиперпаратиреоз необходимо предупреждать еще на додиализной стадии путем назначения препаратов кальция, кальциймиметиков и/или метаболитов витамина D<sub>3</sub>.

В настоящее время появилась возможность коррекции гиперфосфатемии путем использования фосфорсвязывающих препаратов, не содержащих кальция. Имеются данные о том, что после паратиреоидэктомии кальцификация сосудов уменьшается в мелких мышечных артериях; менее однозначные результаты получены в отношении динамики кальцификатов в крупных артериях.

В последние годы большое внимание в генезе фосфорно-кальциевых нарушений у больных с ХБП уделяют уровню FGF-23 (фактор роста фибробластов). Установлено, что повышение уровня FGF-23 на момент начала ГД ассоциировано с сердечно-сосудистой смертностью независимо от установленных факторов риска и уровня фосфора в сыворотке крови [Gutierrez O.M., 2009]. Также выявлено, что повышение сывороточной концентрации FGF-23 было независимо связано с увеличением ИММЛЖ и риском кальцификации (2,4-кратным увеличением) коронарных артерий.

Современные данные показывают, что использование в ГД мембран, содержащих витамин Е, приводит к снижению уровня маркеров оксидативного стресса и, по данным компьютерной томографии, снижает индекс аортальной кальцификации.

Таким образом, несмотря на большие достижения в лечении больных терминальной стадией ХПН, многие проблемы остаются нерешенными или находятся в стадии разрешения. Поэтому использование всех современных методов лечения почечной патологии, начиная с возникновения болезни и кончая стадией уремии, поможет предотвратить или отсрочить развитие сердечно-сосудистых осложнений.

#### **8.4. Выбор тактики ЗПТ в зависимости от характера кардиоренальных взаимоотношений**

Влияния кардиальной патологии на почечную функцию у больных на диализе проявляются, как осложнения процедуры. В результате, провести адекватное очищение крови затруднительно, что в свою очередь, ведет к усугублению факторов прогрессирования ССО. Осложнения на фоне длительного проведения ГД (повышенная вязкость крови после сеанса ГД, резкие изменения ОЦК), развитие тромбоцитоза (на фоне постоянного применения антикоагулянтов и эритропоэтинов), наличие артериовенозного сброса по фистуле, развитие вторичного амилоидоза так же способствуют прогрессированию ССО [Jie K.E. et al., 2005].

Кардиоренальное взаимодействие в настоящее время является общей проблемой, требующей усилий клиницистов разных специальностей. Наличие почечного повреждения служит предиктором неблагоприятного прогноза, нередко лимитирует проведение необходимой терапии (вследствие изменения фармакодинамики, возникновения побочных эффектов). Изучение причин и механизмов формирования типов кардиоренального синдрома (КРС), раннее выявление биомаркеров повреждения почек и факторов риска поможет определить оптимальные методы коррекции КРС с целью улучшения выживаемости и повышения качества жизни пациентов.

ЗПТ позволяет замедлить прогрессирование ССО и продлить жизнь пациента с терминальной стадией ХПН на годы, однако полностью моделировать все функции почек данными методами невозможно и со временем КРС прогрессирует с развитием фатальных осложнений. Достигнутые результаты лечения диктуют дальнейшее развитие диализной терапии по пути профилактики сердечно-сосудистой патологии как на диализной стадии, так и в додиализном периоде начальных проявлений ХБП.

Риск ССО различен у пациентов, получающих лечение разными методами ЗПТ – амбулаторным ПД или программным ГД. При этом, риск ССО особенно повышен у больных, находящихся на лечении более трех лет. Высокий риск ССО у пациентов, получающих ЗПТ, связан с процессом ремоделирования сердца, который представляет собой прогрессирующее изменение размеров и геометрии полости ЛЖ, сопровождающееся нарушением его функции.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что ремоделирование ЛЖ у больных с ХСН на начальном этапе ЗПТ протекает более неблагоприятно. По данным J.D. Harnett et al., выживаемость у больных с клиническими признаками ХСН на начальном этапе ЗПТ составила 36 месяцев по сравнению с 62 месяцами у больных без ХСН. Основой формирования ХСН являются нарушения не только систолической, но и диастолической функции, которая преобладает у больных с терминальной стадией ХПН и часто остается бессимптомной.

В отношении влияния амбулаторного ПД на прогрессирование ГЛЖ мнения исследователей противоречивы. Обычно после пяти лет лечения диализом обнаруживается выраженная ГЛЖ. Это связывают с потерей брюшиной ультрафильтрационных свойств. В результате, диализ перестает быть адекватным, нарастает гипергидратация, и АД становится плохо контролируемым.

У больных, находящихся на диализе, взаимодействие почечных и кардиальных факторов имеет свои особенности. Наиболее наглядным является прогрессирование нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне сниженной или стойко утраченной функции почек и обратимость проявлений сердечной недостаточности, ремоделирование сердца и сосудов под влиянием ЗПТ и медикаментозного лечения. Также выражены анемия, фосфорно-кальциевые нарушения и их влияние на патологию сердца, что является характерной особенностью кардиоренального взаимодействия у больных на диализе.

Таким образом, при проведении ЗПТ на первом этапе, при отсутствии противопоказаний наиболее оптимальным является метод амбулаторного ПД, сроком на 36-72 месяца, затем риск развития сердечно-сосудистых осложнений повышается за счет снижения фильтрационной способности брюшины и нарастания симптомов уремии. В это время необходимо начать лечение программным ГД. При условии соблюдения больным рекомендаций по лечению, водно-электролитному режиму, получения адекватного ГД, успешной коррекции анемии и фосфорно-кальциевых нарушений, прогрессирование ХСН и других ССО замедляется и срок жизни пациентов на ЗПТ продлевается до 25 лет.

## **8.5. Инфаркт миокарда у больных, получающих лечение ЗПТ: диагностика, лечение, прогноз**

По данным Национального института США по проблемам сахарного диабета и заболеваниям почек (National Institute of Diabetes and Kidney Diseases) для пациента с ХБП риск умереть от

кардиологических проблем более чем в 20 раз выше, чем вероятность достигнуть терминальной стадии болезни [Newsome B.V. et al., 2008]. И даже у пациентов с терминальной стадией ХБП сердечно-сосудистая патология обуславливает не менее трети всех госпитализаций и около 43-50% всех случаев смерти [Johnston N. et al., 2008]. Не менее 20% всех случаев смерти при терминальной стадии ХБП обусловлены острым инфарктом миокарда (ОИМ) [Elsner D., 2007]. Использование диализа, хотя и улучшает выживаемость в целом, не снижает риск ОИМ. По данным С.А. Herzog et al. (2007), к концу 1-го года ЗПТ у 30% пациентов возникает ОИМ, к концу 2-го года – у 52%.

Данные канадского регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) свидетельствуют о том, что у больных ОИМ с подъемом сегмента ST, ОИМ без зубца Q и нестабильной стенокардией при СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск смерти увеличивается в 2,09 раза, при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – почти в 4 раза. Особенно неблагоприятен прогноз в ранние сроки инфаркта миокарда: госпитальная летальность у больных с ХБП составляет 21% по сравнению с 6-8% в общей популяции больных, перенесших ОИМ [Herzog C.A. et al., 2007]. По результатам исследования R.S. Wright et al. (2002), госпитальная летальность при ОИМ составляет 2% у пациентов с нормальной функцией почек, 6% – с небольшой почечной дисфункцией, 14% – при умеренной почечной недостаточности, 21% – при тяжелой почечной недостаточности, 30% – в терминальной стадии ХБП. В течение 1-го года летальность после инфаркта в популяции больных с терминальной стадией ХБП достигает 59%, к концу 2-го года – 71-74%, причем на протяжении последних нескольких десятилетий эти цифры остаются неизменными.

**Диагностика ОИМ при ХБП** сопряжена некоторыми сложностями. У многих пациентов ОИМ даже не подозревается и выявляется уже позже. При выраженной патологии почек и, в частности, у больных на диализе даже при отсутствии клинически значимого поражения сердца имеются разнообразные изменения на ЭКГ, которые могут имитировать или маскировать ишемические

изменения, что затрудняет диагностику, особенно «немного» ОИМ [Johnston N. et al., 2008].

Кроме того, почечная дисфункция может обусловить повышение уровня кардиальных биомаркеров (тропонинов, креатинфосфокиназы) при отсутствии ишемии миокарда, что связано с развитием уремической кардиомиопатии, и замедленным выведением из организма метаболитов. Следует обратить внимание не на абсолютно повышенные уровни кардиальных биомаркеров, а на их динамику в первые часы после предполагаемого сердечно-сосудистого события. Также важно определение не только тропонина Т, но и тропонина I, последний реже повышается даже при терминальной стадии ХБП в отсутствие ишемии миокарда. В силу различий кинетики эти два биомаркера, по-разному реагируют на изменение функции почек. Уровень тропонина Т при почечной недостаточности может увеличиваться до 17-53%, тропонина I – до 7%. После диализа уровень тропонина Т в 86% случаев дополнительно повышается, а тропонина I чаще снижается [Dierkes J. et al., 2000].

Наконец, многие пациенты, пребывающие на ЗПТ, испытывают разнообразные боли, которые могут «симулировать» ишемию миокарда при отсутствии ОКС, либо наоборот, ОКС у таких больных зачастую протекает без выраженных клинических признаков, в том числе без ангинозного синдрома («безболевая ишемия»). По данным J. Sosnov et al. (2006), ОИМ у пациентов с ХБП почти в два раза реже проявляется типичным болевым синдромом и на 35% чаще – одышкой. Таким образом, диагностика ОИМ на фоне ХБП не может с уверенностью опираться на все классические критерии – клинические, электрокардиографические, лабораторные.

Золотым стандартом диагностики ОИМ остается коронароангиография. Раннее применение этого метода исследования позволяет при необходимости перейти к ЧКВ (баллонной ангиопластике, стентированию) [Sadeghi H.M. et al., 2003]. При этом контраст-индуцированная нефропатия (КИН) вероятна у многих пациентов с ХБП, подвергающихся ангиографии. В случае, если пациент еще не нуждался в ЗПТ, КИН может значительно приблизить

возникновение такой потребности, привести к необходимости преждевременного начала программного гемодиализа.

По данным G. Marenzi et al. (2004), КИН у пациентов с ОИМ развивается в 19% случаев проведения ангиографии, при этом риск повреждения почек контрастным веществом непосредственно зависит от тяжести почечной дисфункции: если СКФ составляет 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и более, то КИН регистрируется у 13% пациентов, при СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – у 40%. Риск КИН возрастает у пожилых больных, в случае позднего проведения исследования (более 6 ч с начала инфаркта), при передней локализации ОИМ, на фоне использования внутриаортальной баллонной контрпульсации, а также если объем контрастного вещества превышает 300 мл. Однако наличие ХБП не должно быть противопоказанием для ангиографии и последующего ЧКВ при ОКС [Solomon R.J. et al., 2007]. Снизить риск КИН можно с помощью адекватной гидратации [Lee P.T. et al., 2007].

#### ***Особенности лечения ИМ у больных на диализе.***

По данным С.А. Herzog et al. (2007), пациенты, находящиеся на ЗПТ по поводу почечной недостаточности, на 50% реже получают ТЛТ при ОИМ. Ситуация с вторичной профилактикой у этих больных также оставляет желать лучшего: аспирин назначается только 50-75% пациентам, β-блокаторы – 22%, статины – 26%.

Терминальная стадия ХБП нередко расценивается как противопоказание к проведению ТЛТ при ОИМ. В какой-то мере, это оправдано, учитывая повышенный риск кровотечений, а также тот факт, что у таких больных ОИМ диагностируется в среднем позже, чем в общей популяции лиц с ОИМ. И, соответственно, ТЛТ может быть начата в более поздние сроки, что увеличивает риск развития реперфузионного синдрома. Поэтому пациенты ОИМ, имеющих тяжелую патологию почек, должны в первую очередь, рассматриваться как кандидаты на проведение реперфузии с помощью ЧКВ. Существуют доказательства целесообразности такой тактики. Например, в обсервационном исследовании Е.С. Keeley et al. (2004) было показано, что у пациентов с выраженной ХБП проведение ЧКВ при ОИМ обеспечило снижение количества неблагоприятных кардиоваскулярных исходов и уровня летальности

почти на 50% по сравнению с консервативным лечением; несколько меньше преимущества были обнаружены для методики АКШ.

Однако, если ЧКВ недоступно, реперфузионное лечение все равно остается более предпочтительным, чем консервативная терапия, поэтому необходимо рассмотреть возможность проведения тромболизиса. С.А. Herzog et al. (1999) показали, что ТЛТ при ОИМ с подъемом сегмента ST у больных, получающих диализ в связи с терминальной стадией ХБП, ассоциирована с 28% снижения ОР смерти от всех причин в течение 2 лет.

#### *Вторичная профилактика.*

В исследовании R.S. Wright et al. (2002) было показано, что у данной категории инфарктных больных применение аспирина и  $\beta$ -блокаторов обусловило снижение ОР смерти в среднем на 30% в первых 30 суток; ингибиторов АПФ – 48%. Аналогичные данные были получены А.К. Berger et al. (2003) и Т.М. Keough-Ryan et al. (2005), подтверждающими, что применение стандартных лекарственных препаратов при почечной дисфункции обеспечивает такие же преимущества в выживаемости, как и для постинфарктных больных с сохранной функцией почек.

Использование нефракционированного гепарина и препаратов группы низкомолекулярных гепаринов у больных с ХБП в основном также должно проводиться по общим показаниям. Применения блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов (клопидогрела) для тяжелых нефрологических больных ( $sCr > 200$  мкмоль/л) не изучалось [Freeman R.V. et al., 2006]. Бивалирудин – прямой ингибитор тромбина является одним из немногих антикоагулянтов, которые могут использоваться при любой стадии ХБП, включая терминальную (с соответствующей коррекцией дозы препарата).

Таким образом, диагностика, лечение и профилактика острых коронарных событий у больных с ХПН должны проводиться в полном объеме и столь же активно, как и в общей популяции сердечно-сосудистых больных (с сохранной функцией почек). При четком выполнении всех рекомендаций по стратификации риска, подбору методов терапии и дозированию лекарственных препаратов

даже больной с терминальной стадией ХБП получает значительные преимущества по ранним исходам и отдаленному прогнозу.

## 8.6. Причины возникновения аритмий сердца на фоне проведения ЗПТ

Известно, что пациенты, находящиеся на диализе, имеют высокую смертность и в половине случаев из-за аритмий сердца. В некоторых случаях, возникшие впервые во время аритмии во время диализа, могут вызвать внезапную сердечную смерть. Поэтому коррекция их причин и профилактика аритмий могут помочь снизить смертность у этих больных. Сердечная болезнь – главная причина смерти у пациентов на диализе, составляя 45% смертности от всех причин, в том числе в 60% случаев в виде внезапной сердечной смерти [Herzog С.А., 2003]. Комбинация коронарной болезни сердца, электролитных изменений, ГЛЖ и нарушений ультраструктуры и функции миокарда могут способствовать уязвимости пациентов с терминальной стадией ХПН к внезапной смерти [Mohiuddin K. et al., 2005].

У больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на ГД, летальность от сердечно-сосудистых причин по сравнению с общей популяцией в 10-30 раз выше. Это связано с наличием у этих больных следующих факторов: СД 2 типа, АГ, ГЛЖ, хроническая объемная перегрузка, гиперфосфатемия и анемия. Аритмии сердца являются важной причиной заболеваемости и смертности у данной категории больных. Факторами риска аритмий сердца во время и после ГД являются: дилатация ЛЖ; дилатация левого предсердия; клапанные дисфункции (кальцификация митрального кольца, приводящая к нарушениям АВ проведения); ИБС; дисэлектролитемия (гипер- и гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия).

Аритмии сердца, возникающие во время и после ГД, можно делить на 2 группы: острые (остановка сердца, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков – ФЖ) и хронические (фибрилляция предсердий – ФП и желудочковая эктопия).

Остановка сердца у пожилых больных с сахарным диабетом и катетером в центральной вене является наиболее частым проявлением

нарушений сердечного ритма и возникает с частотой 7 раз за один сеанс ГД. Гиперкалиемия может вызвать ФЖ и асистию при наличии узких заостренных и высоких зубцов Т и укорочение интервала QT. По мере усугубления гиперкалиемии уширяется комплекс QRS и уплощаются синусовые зубцы Р (рис. 12).

При гипокалиемии нередко возникают следующие аритмии сердца: желудочковая и предсердная экстрасистолия; синусовая брадикардия; АВ-узловая тахикардия; пароксизмальная предсердная тахикардия; АВ-блокада; ЖТ и ФЖ; увеличение автоматизма и замедление желудочковой реполяризации. Кроме того, использование диуретиков при АГ и ХСН ишемического генеза увеличивает смертность за счет аритмий. Гипокалиемия и гипомагниемия, вызываемые диуретической терапией, особенно при назначении лекарств, увеличивающих интервал QT, предрасполагают к развитию полиморфной ЖТ или ЖТ по типу «пируэт». Гипокальциемия увеличивает интервал QT.

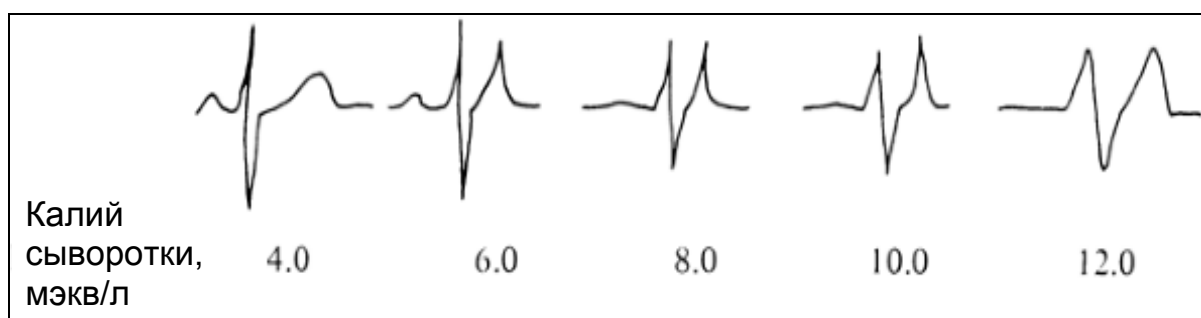


Рис. 12. Изменения ЭКГ в зависимости от выраженности гиперкалиемии.

Известно, что опасность аритмии при гемодиализе особенно велика у больных, получающих сердечные гликозиды, так как во время диализа резко меняется толерантность больных и проявляется токсическое действие препаратов. При периодической записи ЭКГ во время 1100 сеансов ГД в 53 случаях (4,8%) обнаружены аритмии. При этом преобладали ЖЭ, синусовая тахикардия и фибрилляция предсердий. Реже наблюдались более тяжелые формы нарушения ритма, требовавшие проведения экстренных реанимационных мероприятий. В 9 случаях тяжелые аритмии на ГД (в 4 случаях со смертельным исходом) были связаны с интоксикацией сердечными

гликозидами, появившейся на фоне снижения уровня калия, повышения содержания кальция и натрия и ацидоза.

Анализируя причины интоксикации гликозидами в этих случаях, следует иметь в виду, что при ХПН резко уменьшается экскреция сердечных гликозидов, так как основной путь их выведения – почки, а во время гемодиализа лишь небольшая часть гликозидов элиминируется в диализирующий раствор. Дигиталис-индуцированные аритмии могут возникнуть даже при использовании терапевтических доз препарата и при его нормальных концентрациях в крови на фоне гипокалиемии. В связи с этим дозу их в целом следует уменьшать на 50-60%.

Л.Ю. Милованова и соавт. у 125 больных ХПН, получающих лечение программным ГД, продолжительностью от 6 мес. до 12 лет изучали частоту аритмий сердца в зависимости от выраженности гиперфосфатемии. В группе больных с высоким средним значением ( $>70$ ) произведения кальция и фосфора  $[Ca \cdot P]$  аритмии сердца выявлены у 26,8% больных, а в группе больных с нормальным значением данного показателя – у 7% больных. При анализе причин аритмий оказалось, что у больных II группы они были связаны преимущественно с быстрым снижением плазменной концентрации калия во время процедур ГД (2 из них получали сердечные гликозиды). У больных I группы выявлена положительная корреляция между выраженностью гиперфосфатемии (фосфор выше 6 мг%) и частотой нарушений внутрижелудочковой проводимости. Кальцификаты в проводящей системе миокарда были выявлены у трех больных I группы, внезапно умерших от некупируемых нарушений сердечного ритма.

Н. Nasri и соавт. (2008) у 70 больных (средний возраст – 47,9 лет) проводили холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов до сеанса диализа и во время сеанса диализа. Больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и принимающих антиаритмические препараты в исследование не включали.

Наиболее часто выявляемыми аритмиями как до диализа, так и во время сеанса диализа, являлись ЖЭ и предсердная экстрасистолия (в 64 и 40% случаев соответственно). Выявляемость ФП составила 2,7%. У больных на диализе интервал QT увеличился недостоверно.

Количество ЖЭ и предсердной экстрасистолии до сеанса диализа и во время диализа достоверно не различалось (табл. 34). Кроме того, эти нарушения ритма наиболее часто выявляются у больных с СЛ, как перед диализом, так и во время сеанса диализа.

Также не выявлено достоверных взаимосвязей частоты выявления этих аритмий с ионными изменениями, длительностью и количеством сеансов диализа и тяжестью анемии, а также демографическими факторами.

Таблица 34.

Частота ЖЭ и предсердных экстрасистол до и во время диализа

| <b>Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ)</b> |              |             |
|-----------------------------------------|--------------|-------------|
| До сеанса диализа                       | 57,1 ± 183,2 | p = 0,708   |
| Во время сеанса                         | 63,9 ± 264,9 | Z = - 0,374 |
| <b>Предсердная экстрасистолия</b>       |              |             |
| До сеанса диализа                       | 405,8±1560,7 | p = 0,061   |
| Во время сеанса                         | 64,5 ±117,8  | Z = - 1,87  |

Так, в группах больных с желудочковыми аритмиями и без них достоверных различий содержания мочевины, кальция, калия и магнезия не отмечено, хотя уровни sCr в этих группах имели достоверное различие. По мнению авторов, частота аритмий во время диализа не увеличивается, и поэтому диализ не является провоцирующим аритмий фактором.

Однако в другом исследовании продемонстрировано, что у больных, находящихся на ГД, количество желудочковых аритмий значительно больше, и ГД усиливает аритмогенный эффект терминальной почечной недостаточности. Также неадекватный ГД может способствовать провоцированию желудочковых аритмий во время сеанса ГД и после него [Switalski M. et al., 2000].

S. Fantuzzi и соавт. сравнивали аритмогенный эффект ацетатного и бикарбонатного ГД, по данным суточного мониторирования ЭКГ. Показано, что ЖЭ чаще возникает при проведении ацетатного ГД, чем при бикарбонатном ГД: 93±66 и 32±26 ЖЭ/час соответственно (p<0,005). При этом ЖЭ III-IV класса чаще выявлялась во время

ацетатного ГД, чем бикарбонатного ГД. Кроме того, ЖЭ класса IVb и V не была отмечено ни у одного больного на бикарбонатном ГД. У 5 больных с ИБС отмечены частые и опасные ЖЭ и при этом выявлено значительное различие между буферными системами.

Изменения массы тела, гематокрита, осмолярности, ионизированного кальция и калия во время ацетатного ГД были идентичны как при бикарбонатном ГД. Эти два метода ГД отличались только по скорости и степени устранения ацидоза, что было связано со значительной разницей содержания внутриклеточного калия в конце сеанса ГД. Более быстрая и адекватная коррекция ацидоза на фоне бикарбонатного ГД, изменения внутри- и внеклеточного содержания ионов, в том числе изменения внутриклеточного калия в конце сеанса ГД, возможно, объясняет менее выраженный аритмогенный эффект бикарбонатного ГД.

Таким образом, ГД обладает потенциально аритмогенным эффектом, особенно у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, у больных с аритмией в анамнезе, ГЛЖ и/или ИБС необходимо провести мониторинг ЭКГ во время ГД или ПД, чтобы снизить риск аритмий. Терапевтические стратегии, способные уменьшить риск фатальной остановки сердца, включают: идентификацию пациентов с высоким риском; изменение режима диализа, чтобы избежать большого объема и изменений электролитов; минимизация ишемического повреждения миокарда; имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гарсиа-Донаире Ж.А., Руилопе Л.М. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме. Нефрология 2013; 17 (1): 11-41.
2. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Быкова И.С. и др. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. Кардиология 2013; 9: 26-32.
3. Даугирдас Д.Т., Блейк П.Д., Инг Т.С. Руководство по диализу / под ред. Денисова А.Ю. и Шилов В.Ю. 2001; 515-530.
4. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н. Факторы риска и исходы острого повреждения почек у пациентов с сохранной функцией почек, подвергнутых аортокоронарному шунтированию. Нефрология 2013; 17 (4): 63-67.
5. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н. Частота и предикторы острого повреждения почек у больных, подвергнутых коррекции клапанных пороков сердца. Клиническая нефрология 2013; 4: 21-25.
6. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., Будаговская З.М. Прогностическое значение ХБП у больных, подвергнутых коррекции клапанных пороков сердца. Нефрология и диализ 2014; 1: 144-150.
7. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., Будаговская З.М. Влияние сниженной клубочковой фильтрации почек на ближайший и отдаленный прогноз у больных, подвергнутых АКШ. Российский кардиол. журнал 2014; 4: 86-91.
8. Искендеров Б.Г., Рахматуллов А.Ф. Динамика структурно-функциональных и электрофизиологических показателей сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий после АКШ в сочетании с радиочастотной аблацией устьев легочных вен. Российский кардиол. журнал 2014; 12: 19-24.
9. Комиссаров К.С. Влияние различных видов почечно-заместительной терапии на процессы ремоделирования левого желудочка. Мед. панорама 2002; 6: 14-17.

10. Лондон Ж.М. Ремоделирование артерий и артериальное давление у больных с уремией. Нефрология и диализ 2000; 2(3).
11. Мензоров М.В., Шутов А.М., Серов В.А. и др. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда и эффективность тромболитической терапии. Кардиология 2012; 5: 8-12.
12. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Вест РАМН 2003; 11: 50-55.
13. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Всероссийское научное общество кардиологов. Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6), Приложение 2.
14. Нефрология. Под ред. Е.М. Шилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – С. 599-612.
15. Новикова Н.А., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Выживаемость больных хронической терминальной почечной недостаточностью, получающих постоянный амбулаторный перитонеальный диализ. Клиническая нефрология 2011; 4: 26-34.
16. «О состоянии заместительной терапии хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2008 г.». Ежегодный отчет по данным Российского регистра. Нефрология и диализ 2011; 2(4): 3-103.
17. Пилотович В.С., Калачик О.В. Хроническая болезнь почек: методы заместительной почечной терапии. – М.: Медицинская литература. – 2009.
18. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М., Сторожаков Г.И. Хроническая болезнь почек у больных хронической сердечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2010; 12 (1): 13–24.
19. Серов В.А., Шутов А.М., Сучков Е.Р. и др. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Нефрология и диализ 2008; № 3-4: 214-218.
20. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтярева О.А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. Нефрология 2009; 3: 9-18.

21. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек. Часть 1 и 2. Методическое руководство для врачей / под ред. Е.М. Шилова. – Саратов, 2011.
22. Фомин В.В., Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю. Кардиоренальный анемический синдром: возможности коррекции с помощью железа сахарата. Клиническая нефрология 2011; 4: 74-75.
23. Шилов Е.Н., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек. Терапевтический архив 2007; 6: 75-8.
24. Ad N., Henry L., Hunt S. et al. The Cox-Maze III procedure success rate: comparison by electrocardiogram, 24-hour Holter monitoring and long-term monitoring. Ann Thorac Surg. 2009; 88 (1): 101–105.
25. Akcay A., Turkmen K., Lee D., Edelstein C. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury International Journal of Nephrology and Renovascular. Disease 2010; 3: 129–140.
26. Al Suwaidi J., Reddan D.N., Williams K. et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2002; 106: 974–980.
27. Amin A.P., Spertus J.A., Reid K.J. et al. The prognostic importance of worsening renal function during an acute myocardial infarction on long-term mortality. Am Heart J. 2010; 160: 1065-1071.
28. Amin A.P., Salisbury A.C., McCullough P.A. et al. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. Arch Intern Med. 2012; 172(3): 246-253.
29. Angeloni E., Melina G., Benedetto U. et al. Metabolic syndrome affects midterm outcome after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2012; 93(2): 537–544.
30. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. et al. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. Am J Nephrol. 2006; 26(3): 287–292.
31. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2005; 165(10): 1087–1093.

32. Bagshaw S.M. The long-term outcome after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 561-566.
33. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N. et al. Epidemiology of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1777-1784; 1406-1416.
34. Bakker R. C., Akin S., Rizopoulos D. et al. Results of clinical application of the modified Maze procedure as concomitant surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2013; 16 (2): 151–156.
35. Bartholomew B.A., Harjai K.J., Dukkupati S. et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol*. 2004; 93 (12): 1515–1519.
36. Barrett B.J., Parfrey P.S. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*. 2006; 354(4): 379–386.
37. Bartorelli A.L., Ferrari C., Trabattoni D. et al. TCT-332: Furosemide-induced diuresis with matched hydration compared to standard hydration for prevention of contrast-Induced nephropathy. The MYTHOS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: B77.
38. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med*. 2007; 33(3): 409–413.
39. Berl T., Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8–18.
40. Beukema R., Beukema W.P., Sie H.T. et al. Monitoring of atrial fibrillation burden after surgical ablation: relevancy of end-point criteria after radiofrequency ablation treatment of patients with lone atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009; 9(6): 956–959.
41. Birck R., Krzossok S., Markowetz F. et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet*. 2003; 362(9384): 598–603.
42. Bock J.S., Gottlieb S. Cardio-renal syndrome. New perspectives. *Circulation* 2010; 121: 2592–2600.
43. Borzecki A.M., Wong A.T., Hickey E.C. et al. Identifying hypertension-related comorbidities from administrative data: What's the optimal approach? *Am J Med Qual* 2004; 19: 201–206.

44. Briguori C., Visconti G., Ricciardelli B., Condorelli G. REMEDIAL II Investigators. Renal insufficiency following contrast media administration trial II (REMEDIAL II): RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury: rationale and design. *EuroIntervention*. 2011; 6(9): 1117–1122.
45. Briguori C., Visconti G., Rivera N.V. et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010; 121(19): 2117–2122.
46. Brown J.R., Cochran R.P., Dacey L.J. et al. Perioperative increases in serum creatinine are predictive of increased 90-day mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2006; 114: I409–I413.
47. Budera P., Straka Z., Osmančík P. et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J*. 2012; 33(21): 2644–2652.
48. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2369–2429.
49. Campbell R.C., Sui S., Filippatos G. et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 186-193.
50. Cardarelli F., Bellasi A., Ou F.S. et al. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol*. 2009; 103(6): 766-71.
51. Cerda J., Lameire N., Eggers P. et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 881–886.
52. Cirit M., Toprak O., Yesil M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy. *Nephron Clin Pract*. 2006; 104(1): c20–c27.
53. Chertow G.M., Normand S.L., Silva L.R., McNeil B.J. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease:

- results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 1044–1051.
54. Charytan D.M., Yang S.S., McGurk S. et al. Long and short-term outcomes following coronary artery bypass grafting in patients with and without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3654–3663.
  55. Chronopoulos A., Cruz D.N., Ronco C. Hospital-acquired acute kidney injury in the elderly. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(3): 141–149.
  56. Coca S.G., Yusuf B., Shlipak M.G. et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 961–973.
  57. Coca S.G., Jammalamadaka D., Sint K. et al. Preoperative proteinuria predicts acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 143: 495–502.
  58. Collins A.J., Foley R.N., Herzog C. et al. United States Renal Data System 2008. Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2009; 57: S1–374.
  59. Coresh J., Stevens L., Levey A. Chronic kidney disease is common: What do we do next? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(8): 1122–1125.
  60. Cowie M.R., Komajda M., Murray-Thomas T. et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J* 2006; 27: 1216–22.
  61. Collins A.J., Shuling L., Jennie Z., Herzog C. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patient. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38(4), suppl. 1: 26–29.
  62. Daveport A., Anker S.D., Mebazaa A. et al. ADQI 7: the clinical management of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2077–2089.
  63. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E. et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol.* 2005; 95(1): 13–19.

64. Demirkilic U., Kuralay E., Yenicesu M. et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg.* 2004; 19(1): 17–20.
65. Dumaine R., Collet J.P., Tanguy M.L. et al. Prognostic significance of renal insufficiency in patients presenting with acute coronary syndrome (the Prospective Multicenter SYCOMORE study) *Am J Cardiol.* 2004; 94: 1543–1547.
66. Ejaz A.A., Dass B., Lingegowda V. et al. Effect of uric acid lowering therapy on the prevention of acute kidney injury in cardiovascular surgery. *Int Urology and Nephrology* 2013; 45(2): 449–458.
67. Elahi M.M., Lim M.Y., Joseph R.N. et al. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 26(5): 1027–1031.
68. Elliott M.J., Zimmerman D., Holden R.M. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50: 433–440.
69. Elsner D. How to diagnose and treat coronary artery disease in the uremic patient: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1103–1108.
70. Engel A.M., McDonough S., Smith J.M. Does an obese body mass index affect hospital outcomes after coronary artery bypass graft surgery? *Ann Thorac Surg* 2009; 88(6): 1793–1800.
71. Gibson C.M., Pinto D.S., Murphy S.A. et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1535–1543.
72. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
73. Goldberg A., Kogan E., Hammerman H. et al. The impact of transient and persistent acute kidney injury on long-term outcomes after acute myocardial infarction. *Kidney Int.* 2009; 76(8): 900–6.
74. Goldberg A., Hammerman H., Petcherski S. et al. In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2005; 150: 330–337.

75. Goldenberg I., Subirana I., Boyko V. et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 888–895.
76. Grams M.E., Astor B.C., Bash L.D. et al. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 1757–1764.
77. Guitterez N.V., Diaz A., Timmis G.C. et al. Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. *J Interv. Cardiol.* 2002; 15(5): 349–354.
78. Gupta R., Gurm H.S., Bhatt D.L. et al. Renal failure after percutaneous coronary intervention is associated with high mortality. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 442–448.
79. Forman D.E., Butler J., Wang Y. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 61–67.
80. Foussas S.G., Tsiaousis G.Z. Coronary revascularization in patients with chronic renal disease. *Hellenic J Cardiol* 2007; 48: 218–227.
81. Freeman R.V., Mehta R.H., Al Badr W. et al. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 718–724.
82. Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002; 62(1): 237–244.
83. Haase M., Bellomo R., Matalanis G. et al. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138(6): 1370–1376.
84. Haase M., Bellomo R., Devarajan P. et al. NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(6): 1012–1024.

85. Hall M.E., do Carmo J.M., da Silva A.A. et al. Obesity, hypertension and chronic kidney disease. *Int J Nephrol and Renovasc Dis* 2014; 7: 75–88.
86. Han W.K., Wagener G., Zhu Y. et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(5): 873–882.
87. Hausberg M., Kosch M., Harmelink P. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 1974–1979.
88. Haeusler K.G., Kirchhof P., Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke*. 2012; 43: 265–270.
89. Hemdahl A.L., Gabrielsen A., Zhu C. et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(1): 136–142.
90. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006; 27: 949–953.
91. Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Husing J. et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004; 66(3): 1115–1122.
92. Herzog C.A. Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome. *Kidney Int. Suppl*. 2003; 84: S197-200.
93. Herzog C.A., Littrell K., Arko C. et al. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116: 1465-72.
94. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-678.
95. Hobson C.E., Yavas S., Segal M.S. et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009; 119: 2444-2453.
96. Hopkins K., Bakris L.G. Hypertension goals in advanced-stage kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2009; 4 (Suppl. 1): S92-4.

97. Hsu C.Y., Ordonez J.D., Chertow G.M. et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 101-107.
98. Huang T.M., Wu V.C., Young G.H. et al. Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 156–163.
99. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–S266.
100. Kajimoto K., Miyauchi K., Kasai T. et al. Metabolic syndrome is an independent risk factor for stroke and acute renal failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(3): 658–663.
101. Karajala V., Mansour W., Kellum J.A. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol*. 2009; 75(5): 251–257.
102. Kazory A., Ross E.A. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 639-647.
103. Khanal S., Attallah N., Smith D.E. et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med*. 2005; 118(8): 843–849.
104. Khosla N., Soroko S.B., Chertow G.M. et al. Preexisting chronic kidney disease: a potential for improved outcomes from acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1914–1919.
105. Kim M.J., Choi H.S., Oh S.H. et al. Impact of acute kidney injury on clinical outcomes after ST elevation acute myocardial infarction. *Yonsei Med J*. 2011; 52(4): 603–609.
106. Koyner J.L., Bennet M.R., Worcester E.M. et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int*. 2008; 74(8): 1059–1069.
107. Koganei H., Kasanuki H., Ogawa H., Tsurumi Y. Association of glomerular filtration rate with unsuccessful primary percutaneous coronary intervention and subsequent mortality in patients with acute myocardial infarction: from the HIJAMI registry. *Circulation* 2008; 72(2): 179–185.

108. Kowalczyk J., Lenarczyk R., Kowalski O. et al. Risk stratification according to the type of impaired renal function in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol* 2007; 65(6): 635-43.
109. Kümler T., Gislason G.H., Kober L. et al. Renal function at the time of a myocardial infarction maintains prognostic value for more than 10 years. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 37.
110. Ichimoto E., Jo K., Kobayashi Y. et al. Prognostic significance of cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2009; 73(9): 1669-73.
111. Inrig J.K., Patel U.D., Briley L.P. et al. Mortality, kidney disease and cardiac procedures following acute coronary syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 934–940.
112. James M.T., Hemmelgarn B.R., Wiebe N. et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010; 376: 2096–2103.
113. Je H.G., Lee J.W., Jung S.H. et al. Risk factors analysis on failure of Maze procedure: mid-term results. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2009; 36 (2): 272–278.
114. Jie K.E., Verhaar M.C., Cramer M.J. et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: Cellular mechanisms on the Cardiorenal connectors. *Am J Renal Physiol* 2006; 291: F932–44.
115. Johnston N., Dargie H., Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2008; 94: 1080–1088.
116. Jose P., Skali H., Anavekar N. et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2886–2891.
117. Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(7): 364–377.
118. Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417–430.
119. Lafrance J.-Ph., Miller D.R. Acute Kidney Injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(2): 345–352.

120. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(6): 1597–1605.
121. Laskey W.K., Jenkins C., Selzer F. et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(7): 584–590.
122. Lee P.T., Chou K.J., Liu C.P. et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(11): 1015–1020.
123. Lekston A., Kurek A., Tynior B. Impaired renal function in acute myocardial infarction. *Cardiol J.* 2009; 16(5): 400-6.
124. Levey A., Coresh J., Culeton B. et al. for the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Work Group. CKD: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney* 2002; 39(Suppl 1): S17-S31.
125. Liangos O., Wald R., O'Bell J.W. et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(1): 43-51.
126. Ling W., Zhaohui N., Ben H. et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract.* 2008; 108(3): 176–181.
127. Lip G.Y., Tse H.F., Lane D.A. Atrial fibrillation. *Lancet.* 2012; 379 (9816): 648–661. Loef B.G., Epema A.H., Smilde T.D. et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 195–200.
128. Lombardi R., Ferreiro A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Ren Fail.* 2008; 30: 155–160.
129. Mann J.F., Gerstein H.C., Dulau-Florea I., Lonn E. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. *Kidney Int Suppl* 2003; (84): S192-6.

130. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J. et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med.* 2009; 150(3): 170–177.
131. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J. et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Crit Care Med.* 2010; 38(2): 438-44.
132. Masoudi F.A., Plomondon M.E., Magid D.I. et al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2004; 147(4): 623-9.
133. McClellan W. The epidemic of renal disease – what drives it and what can be done? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(6): 1461-1464.
134. McCullough P.A. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(15): 1419–1428.
135. McCullough P.A., Li S., Jurkovitz C.T. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51(4 Suppl 2): 38-45.
136. McCullough P.A., Haapio M., Mankad S. et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1777-1784.
137. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(7): 1393–1399.
138. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* 2007; 11: R31.
139. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365: 1231–1238.
140. Mockel M., Radovic M., Kuhnle Y. et al. Acute renal hemodynamic effects of radiocontrast media in patients undergoing left ventricular

- and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(5): 1588–1594.
141. Mohiuddin K., Bali H.K., Banerjee S. et al. Silent myocardial ischemia and high-grade ventricular arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Ren Fail*. 2005; 27(2): 171-5.
  142. Nasri H., Azimzadeh B.S., Torabinejad M., Pourakbari R. Cardiac arrhythmia in dialysis patients. *ARYA Atherosclerosis J* 2008; 3(4): 223-226.
  143. Nashar K., Egan B.M. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014; 7: 421–435.
  144. Newsome B.B., Warnock D.G., McClellan W.M. et al. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168: 609–616.
  145. Nikolsky E., Mehran R., Turcot D. et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94(3): 300–305.
  146. Nozue T, Michishita I, Iwaki T, et al. Contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate ratio as a predictor of contrast-induced nephropathy developing after elective percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2009; 54(2): 214–220.
  147. Oppert M., Engel C., Brunkhorst F.M. et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock – a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 904-909.
  148. Orii K., Hioki M., Iedokoro Y. et al. Prognostic factors affecting clinical outcomes after coronary artery bypass surgery: analysis of patients with chronic kidney disease after 5.9 years of follow-up. *J Nippon Med Sch* 2011; 78 (3): 156–165.
  149. Pappone C., Rosanio S., Augello G. et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 185–197.

150. Rahmanian P.B., Adams D.H., Castillo J.G. et al. Impact of body mass index on early outcome and late survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting or valve surgery or both. *Am J Cardiol.* 2007; 100(11): 1702–1708.
151. Palevsky P.M. Renal support in acute kidney injury – how much is enough? *N Engl J Med* 2009; 361(17): 1699–1701.
152. Park S.H., Shin W.Y., Lee E.Y. et al. The impact of hyperuricemia on in-hospital mortality and incidence of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011; 75(3): 692–697.
153. Parikh C.R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70(1): 199–203.
154. Parikh C.R., Coca S.G., Wang Y. et al. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168: 987–995.
155. Reddan D.N., Szczech L., Bhapkar M.V. et al. Renal function, concomitant medication use and outcomes following acute coronary syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2105–2112.
156. Rodrigues F., Bruetto R., Torres U. et al. Effect of kidney disease on acute coronary syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1530–1536.
157. Roghi A., Savonitto S., Cavallini C. et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality. *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 375–381.
158. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardiorenal syndrome. *JACC* 2008; 52 (19): 1527-1539.
159. Ronco C., McCullough P.A., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-711.
160. Rosenstock J.L., Bruno R., Kim J.K. et al. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2008; 40(3): 749–755.

161. Sadeghi H.M., Stone G.W., Grines C.L. et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 2769–2775.
162. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050–1065.
163. Satoh H, Ishimori N, Sakakibara M, et al. Decreased glomerular filtration rate is a significant and independent risk for in-hospital mortality in Japanese patients with acute myocardial infarction: report from the Hokkaido acute myocardial infarction registry. *Hypertens Res* 2012; 35(4): 463-9.
164. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease. Effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007; 116: 85–97.
165. Selby N.M., McIntyre C.W. The acute cardiac affects of dialysis. *Semin Dial* 2007; 20; 220-228.
166. Seow S.-C., Lim T.-W., Koay C.-H. et al. Efficacy and late recurrences with wide electrical pulmonary vein isolation for persistent and permanent atrial fibrillation. *Europace*. 2007; 9: 1129–1133.
167. Shlipak M.G., Heidenreich P.A., Noguchi H. et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137(7): 555-62.
168. Silveberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The effect of correction of anemia in diabetic and nondiabetic with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18; 141-146.
169. Singh P., Rifkin D.E., Blantz R.C. Chronic kidney disease: an inherent risk factor for acute kidney injury? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1690–1695.
170. Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M. et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003; 9: 13–25.

171. Solomon R.J., Natarajan M.K., Doucet S. et al. Cardiac angiography in renally impaired patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115(25): 3189–3196.
172. Solomon R.J., Mehran R., Natarajan M.K. et al. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(7): 1162–1169.
173. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473–2483.
174. Stidley C.A., Hunt W.C., Tentori F. et al. Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients. *Clin. J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 513-520.
175. Sudarsky D., Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology. *Int J Neph Renovasc Disc* 2011; 4: 85-99.
176. Switalski M., Kepka A., Galewicz M. et al. Ventricular arrhythmia in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn* 2000; 104(4): 703-8.
177. Szummer K., Lundman P., Jacobson S.H. et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009; 120(10): 851-8.
178. Tessone A., Gottlieb S., Barbash I.M. et al. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency. *Cardiology* 2007; 108: 193-199.
179. Thiele H., Hildebrand L., Schirdewahn C. et al. Impact of high-dose N-acetylcysteine versus placebo on contrast-induced nephropathy and myocardial reperfusion injury in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. The LIPSIA-N-ACC (Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Acute Myocardial Infarction N-ACC) Trial. *JACC* 2010; 55(20): 2201–2209.

180. Toprak O., Cirit M., Yesil M. et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(3): 819–826.
181. Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D. et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1913–1917.
182. UK Renal Association. Clinical Practice Guidelines for the Care of Patients with Chronic Kidney Disease. 2007.
183. van Biesen W., Vanholder R., Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6): 1314–1319.
184. van Straten A.H.M., Bramer S., Soliman Hamad M.A. et al. Effect of body mass index on early and late mortality after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(1): 30–37.
185. Veasey R.A., Segal O.R., Large J.K. et al. The efficacy of intraoperative atrial radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery: the Surgical Atrial Fibrillation Suppression (SAFS) Study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011; 32(1): 29–35.
186. Vukusich A., Kunstman S., Valera C. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Spironolactone on Carotid Intima-Media Thickness in Nondiabetic Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (8): 1380-1387.
187. Wagener G., Jan M., Kim M. et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105(3): 485–491.
188. Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R. et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4): 1143–1150.
189. Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M. Diagnosis, epidemiology, and outcomes of acute renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3): 844–861.
190. Wang J., Meng X., Li H., Cui Y. et al. Prospective randomized comparison of left atrial and biatrial radiofrequency ablation in the

- treatment of atrial fibrillation. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2009; 35 (1): 116–122.
191. Weiner D.E., Tabatabai S., Tighiouart H. et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 392–401.
  192. Weisz G., Filby S.J., Cohen M.G. et al. Safety and performance of targeted renal therapy: the Be-RIte! Registry. *J Endovasc Ther* 2009; 16(1): 1–12.
  193. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31(20): 2501–2555.
  194. Worley S., Arrigain S., Yared J.P., Paganini E.P. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int.* 2005; 67: 1112–1119.
  195. Wróbel W., Sinkiewicz W., Gordon M. et al. Oral versus intravenous hydration and renal function in diabetic patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Kardiologia Polska* 2010; 8(9): 1015–1020.
  196. Wu V.C., Huang T.M., Lai C.F. et al. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int* 2011; 80: 1222–1230.
  197. Zakeri R., Freemantle N., Barnett V. et al. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112 (Suppl. 9): I270–I275.
  198. Zoccali C., Mallamaci F. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 105: 1354–1359.

# СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Предисловие .....</b>                                                                             | <b>3</b>  |
| <b>Раздел 1. Острое повреждение почек (ОПП): причины, диагностика, классификация .....</b>           | <b>6</b>  |
| 1.1 Этиология ОПП.....                                                                               | 6         |
| 1.2 Диагностика ОПП .....                                                                            | 10        |
| 1.3 Классификационные системы ОПП: критерии RIFLE и AKIN .....                                       | 14        |
| <b>Раздел 2. Хроническая болезнь почек (ХБП) .....</b>                                               | <b>19</b> |
| 2.1 Диагностика и классификация ХБП .....                                                            | 20        |
| 2.2 Профилактики и лечения ХБП .....                                                                 | 25        |
| <b>Раздел 3. Кардиоренальные синдромы (КРС) .....</b>                                                | <b>28</b> |
| 3.1 Причины, механизмы и типы КРС, их диагностика .....                                              | 29        |
| 3.2 Дифференцированный подход к выбору лечения различных типов КРС.....                              | 34        |
| <b>Раздел 4. ОПП у пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда .....</b>            | <b>41</b> |
| 4.1 Выявляемость ОПП при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда.....                         | 41        |
| 4.2 Особенности течения ОПП у пациентов с острым инфарктом миокарда .....                            | 45        |
| 4.3 Влияние ОПП на прогноз инфаркта миокарда.....                                                    | 48        |
| 4.4 Риск развития ОПП и прогноз у пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам ..... | 52        |
| 4.5 Влияние ОПП на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда .....                 | 55        |
| 4.6 Особенности диагностики, течения и лечения инфаркта миокарда у пациентов с ХБП.....              | 57        |

|                                                                                                                  |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Раздел 5. Острое повреждение почек, осложнившееся ранний период после операции на сердце.....</b>             | <b>63</b>  |
| 5.1 Информативность биомаркеров ОПП после операции на сердце .....                                               | 64         |
| 5.2 Риск развития ОПП и прогноз после чрескожных коронарных вмешательств .....                                   | 65         |
| 5.3 ОПП у пациентов с сохранной функцией почек, подвергшихся АКШ .....                                           | 68         |
| 5.3.1 Факторы риска развития ОПП у пациентов, подвергшихся АКШ .....                                             | 69         |
| 5.3.2 Влияние ОПП на частоту сердечно-сосудистых осложнений в ранний период после АКШ .....                      | 72         |
| 5.3.3 Исходы ОПП у пациентов, подвергшихся операции АКШ.....                                                     | 75         |
| 5.3.4 Госпитальная и отдаленная смертность у пациентов с послеоперационным ОПП .....                             | 76         |
| <b>Раздел 6. Влияние хронической болезни почек (ХБП) на прогноз у кардиохирургических пациентов .....</b>        | <b>79</b>  |
| 6.1 Риск развития ОПП и прогноз у пациентов с ХБП, подвергшихся АКШ.....                                         | 79         |
| 6.2 Риск развития ОПП и прогноз у больных с ХБП, подвергшихся коррекции клапанных пороков.....                   | 88         |
| 6.3 Риск развития ОПП и его прогностическое значение у больных с метаболическим синдромом, подвергшихся АКШ..... | 99         |
| 6.4 ХБП – фактор риска поздних рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации легочных вен.....   | 110        |
| <b>Раздел 7. Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) в интервенционной кардиологии .....</b>                    | <b>118</b> |
| 7.1 Патогенез и диагностика КИН .....                                                                            | 118        |
| 7.2 Факторы риска развития КИН .....                                                                             | 120        |

|                                                  |                                                                                                       |            |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7.3                                              | Профилактика и лечение КИН .....                                                                      | 124        |
| 7.3.1                                            | Требования и режимы гидратации .....                                                                  | 125        |
| 7.3.2                                            | Фармакотерапия КИН .....                                                                              | 128        |
| 7.3.3                                            | Заместительная почечная терапия при КИН .....                                                         | 131        |
| <b>Раздел 8. Кардиоренальные взаимоотношения</b> |                                                                                                       |            |
|                                                  | <b>у пациентов, получающих заместительную</b>                                                         |            |
|                                                  | <b>почечную терапию.....</b>                                                                          | <b>134</b> |
| 8.1                                              | Факторы кардиоваскулярного риска и<br>профилирование пациентов для ЗПТ .....                          | 135        |
| 8.2                                              | Морфо-функциональные изменения сердечно-<br>сосудистой системы при длительной ЗПТ.....                | 140        |
| 8.3                                              | Атеросклеротические поражения сосудов у больных<br>с терминальной стадией ХПН и их профилактика ..... | 143        |
| 8.4                                              | Выбор тактики ЗПТ в зависимости от характера<br>кардиоренальных взаимоотношений .....                 | 147        |
| 8.5                                              | Инфаркт миокарда у больных, находящихся<br>на ЗПТ: диагностика, лечение, прогноз .....                | 149        |
| 8.6                                              | Причины возникновения аритмий сердца<br>на фоне проведения ЗПТ .....                                  | 154        |
| <b>Список литературы .....</b>                   |                                                                                                       | <b>159</b> |

Искендеров Бахрам Гусейнович

**КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ**  
*у кардиологических больных*

*Монография*