

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

У.К. Камилова, З.Д. Расулова, Н.А. Нуритдинов, Д.Р. Тагаева

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, г. Ташкент, Узбекистан

УДК 616.12-008.46; 616.146.2

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, прогноз, дисфункция почек, скорость клубочковой фильтрации.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** У.К. Камилова, З.Д. Расулова, Н.А. Нуритдинов, Д.Р. Тагаева. Прогнозирование развития дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 1, С. 839–845.

**Цель.** Выявить прогностические факторы развития дисфункции почек (ДП) и разработать метод оценки и прогнозирования ДП у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Методы. Всего были обследованы 101 пациент с I-III функциональным классом (ФК) ХСН (согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов). Также пациенты были распределены в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, определенной расчетным методом по формуле CKD-EPI (рСКФ) на две группы: пациенты с рСКФ  $\geq 90$  мл/мин ( $n = 20$ ), с рСКФ  $< 90$  мл/мин ( $n = 81$ ). Всем пациентам определяли: креатинин (Кр), рСКФ по формуле CKD-EPI, уровень альбумин/креатинина (Ал/Кр) (мг/ммоль) в утренней моче, удельный вес в утренней порции мочи (SG); изучали почечный кровоток по данным доплерографии на уровне общей левой и правой почечной артерии. Для оценки значимости признаков для определения и прогнозирования ДП при ХСН использован метод, основанный на методе последовательного статистического анализа Вальда с разработкой дифференциально-диагностических таблиц, определением диагностических коэффициентов (ДК) и информативности

(I) каждого признака в группах пациентов с ХСН в зависимости от уровня рСКФ, определением диагностических порогов (суммы ДК). Результаты. В результате разработанных дифференциально-диагностических таблиц были определены наиболее информативные признаки, определяющие неблагоприятный прогноз развития ДП у пациентов с ХСН: креатинин выше 80 мкмоль/л, рСКФ менее 90 мл/мин, отношение Ал/Кр в утренней моче более 3,4 мг/ммоль, удельный вес мочи SG менее 1015, индекс резистентности (RI) на уровне правой и левой почечных артерий более 0,7. Сумма ДК этих признаков в зависимости от выраженности симптомов определяет риск развития ДП: очень высокий риск в пределах от +15 до +32, высокий риск – от +8 до +14, умеренный риск – от +7 до +3, благоприятное течение ХСН – от 0 до +2 балла. Заключение. Определены признаки неблагоприятного прогноза развития ДП у пациентов с ХСН: креатинин выше 80 мкмоль/л, рСКФ менее 90 мл/мин, отношение Ал/Кр в утренней моче более 3,4 мг/ммоль, удельный вес мочи SG менее 1015, RI на уровне почечной артерии более 0,7.

## PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

U.K. Kamilova, Z.D. Rasulova, N.A. Nuritdinov, D.R. Tagaeva

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

**Key words:** chronic heart failure, prognosis, renal dysfunction, glomerular filtration rate.

**FOR REFERENCES.** U.K. Kamilova, Z.D. Rasulova, N.A. Nuritdinov, D.R. Tagaeva. Prediction of the development of renal dysfunction in patients with chronic heart failure. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 1, pp. 839–845.

**Aim.** To identify prognostic factors for the development of renal dysfunction (RD) and to develop a method for assessing and predicting RD in patients with chronic heart failure (CHF). Methods. Totally, 101 patients with I-III functional class (FC) CHF were examined (according to the classification of the New York Heart Association). Additionally, the patients were distributed depending on the glomerular filtration rate determined by the calculation method according

to the formula CKD-EPI (eGFR) into two groups: patients with eGFR  $\geq 90$  ml/min ( $n = 20$ ), with eGFR  $< 90$  ml/min ( $n = 81$ ). In all patients there were determined: creatinine (Cr), eGFR according to the formula SKD-EPI, albumin/creatinine (Al/Cr) (mg/mmol) in morning urine, specific gravity in the morning urine (SG). We also studied renal blood flow according to Doppler ultrasonography readings at the level of the common left and right renal arteries. To assess the significance

of signs for determining and predicting RD in CHF, a method was used based on the Wald method of sequential statistical analysis with the development of differential diagnostic tables, determination of diagnostic coefficients (DC) and information content (I) of each symptom in groups of patients with CHF depending on the eGFR level, determination of diagnostic thresholds (total DC). Results. As a result of the developed differential diagnostic tables, the most informative signs were determined that determine the unfavorable prognosis of the development of RD in patients with heart failure: creatinine above 80  $\mu\text{mol/l}$ , eGFR below 90 ml/min, Al/Cr ratio in morning urine more than 3.4 mg/mmol, the urine specific

gravity SG less than 1015, the resistance index (RI) at the level of the right and left renal arteries more than 0.7. The total DC of these signs, depending on the severity of the symptoms, determines the risk of RD development: a very high risk ranging from +15 to +32, high risk – from +8 to +14, moderate risk – from +7 to +3, favorable course of CHF from 0 up to +2 points. Conclusion. The signs of an unfavorable prognosis of RD development in patients with CHF were determined: creatinine above 80  $\mu\text{mol/l}$ , eGFR below 90 ml/min, Al/Cr ratio in morning urine above 3.4 mg/mmol, specific gravity (SG) of urine below 1015, RI at the renal level arteries over 0.7.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по настоящее время закрепили за собой лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности во всем мире, а распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) продолжает неуклонно возрастать [1]. ХСН – является исходом, так называемого сердечно-сосудистого континуума и одной из главных проблем клинической кардиологии [2, 3]. Общепризнанно, что прогноз пациентов с ХСН особенно ухудшается при развитии дисфункции почек (ДП) [4]. Вовлечение почек можно рассматривать, как важнейшую детерминанту прогрессирования ХСН, и, таким образом, оправданны представления о значении сохранения почечной функции, как важной составляющей вторичной профилактики ХСН [5]. Учитывая результаты объединенного метаанализа 8 клинических исследований, в который включены суммарно 18 634 пациента, были сделаны выводы о том, что частота ухудшения функции почек при ХСН может достигать 25-40%, приводить к увеличению вероятности смерти на 67% и повторной госпитализации на 30% [6, 7]. В связи с этим, актуальной проблемой является первичная профилактика и прогнозирование ДП у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [8, 9].

На этапе обостряющегося внимания к кардиоренальным соотношениям закономерен вопрос – в какой мере можно предупредить прогрессирование ДП у этой категории лиц? Это и определило актуальность исследова-

ния, направленного на раннюю диагностику поражения почек у пациентов вследствие ХСН и изучение значимости признаков почечной дисфункции у пациентов с ХСН с целью прогнозирования ДП.

**Целью исследования** явилось выявить прогностические факторы развития ДП и разработать метод оценки и прогнозирования ДП у пациентов с ХСН.

## Материал и методы

Всего были обследованы 101 пациент с ИБС с I-III функциональным классом (ФК) ХСН (пациенты были рандомизированы на группы по ФК ХСН согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) и по шкале оценки клинического состояния пациентов с ХСН (ШОКС)). Также пациенты были распределены в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенной расчетным методом по формуле СКД-EPI (pСКФ) (модифицированная формула MDRD, 2011) [8]: 1 группа – пациенты с pСКФ  $\geq 90$  мл/мин (20 пациентов), 2 группа – пациенты с pСКФ  $< 90$  мл/мин (81 пациент). Группу контроля составили 20 здоровых лиц сопоставимого возраста, без сердечно-сосудистой и почечной патологии. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам наряду с общеклиническими методами исследования проводились оценка: ШОКС, контроль артериального давления (АД) и ЧСС, эхокардиография (ЭхоКГ), ТШХ, определяли уровень сывороточного креатинина (Кр). С целью оценки альбуминурии определяли уровень альбумина/креатинина (Ал/Кр) мочи (мг/ммоль) в утренней моче, при этом определяли степени повышения Ал/Кр при значениях  $< 3,4$  мг/ммоль – норма (оптимальная), при значениях 3,4-33,9 мг/ммоль – высокая степень, при значениях более 33,9 мг/ммоль – очень высокая степень альбуминурии, а также с целью оценки концентрационной функции почек – удельный вес в утренней порции мочи (SG) [8, 10, 11]. Изучали почечный кровоток по данным доплерографии почечных артерий на уров-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в протокол исследования

| Показатель          | Всего пациентов | Мужчины | Женщины | I ФК ХСН | II ФК ХСН | III ФК ХСН | ГБ | ПИКС |
|---------------------|-----------------|---------|---------|----------|-----------|------------|----|------|
| n (число пациентов) | 102             | 65      | 37      | 42       | 40        | 20         | 95 | 43   |

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Table 1. Clinical profile of the patients included into the research protocol

| Variable               | Patients Total | Males | Females | I FC CHF | II FC CHF | III FC CHF | HT | PICS |
|------------------------|----------------|-------|---------|----------|-----------|------------|----|------|
| n (number of patients) | 102            | 65    | 37      | 42       | 40        | 20         | 95 | 43   |

Note: HT – hypertension, PICS – postinfarction cardiosclerosis, CHF – chronic heart failure.

не общей левой и правой почечной артерии при помощи аппарата ультразвукового исследования SONOACEX6 (Корея) путем цветового доплеровского картирования, а также импульсно-волновой доплерографии и энергетического картирования секторным датчиком 3,5 МГц при угле сканирования не более 60°. Использовались следующие показатели: пиковая систолическая скорость кровотока (Vs), максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (Vd), индекс резистентности (RI) и пульсационный индекс (PI), RI и PI – характеризуют состояние периферического сопротивления в сосудистом бассейне [12, 13].

Для оценки значимости признаков для определения и прогнозирования почечной дисфункции при ХСН использован метод, основанный на теории распознавания образов с вероятностным подходом [9]. При вероятностном подходе были применены алгоритмы, основанные на формуле Байеса (теорема об обратной вероятности, или теорема гипотез) и методе последовательного статистического анализа Вальда. Для оптимизации альтернативной диагностики нами использована методика неоднородной последовательной процедуры (НПП), разработанная А.А. Генкиным и Е.В. Гублером (1964) для применения в биологии и медицине [14]. Метод НПП позволяет определять диагностическую ценность признаков путем вычисления диагностических коэффициентов и информативности. Разработка дифференциально-диагностических таблиц включила три этапа: первый – исследование вероятности признака при нормальной функции почек и ДП у пациентов с ХСН, вычисление диагностических коэффициентов и определение информативности каждого признака. Второй этап – составление диагностических таблиц, в которые включали только признаки, имевшие высокую информативность (более или равной 0,5) с расхождением по признаку при сравниваемых состояниях не менее 10%. Третий этап – выбор диагностических порогов (суммы диагностических коэффициентов), позволивших принять правильное диагностическое решение.

В соответствии с методом А. Вальда вычисление диагностических коэффициентов (ДК) каждого из признаков проводилось по формуле:

$ДК = 10 \times \lg P1/P2$ , где ДК – диагностический коэффициент; P1 – относительная частота признака в первом верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы; P2 – относительная частота признака во втором верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы,  $\lg$  – десятичный логарифм.

Информативность каждого из диагностических коэффициентов рассчитывалась по формуле Кульбака:

Таблица 2.

Макет матрицы для определения диагностической чувствительности и специфичности признаков дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

| Признак<br>СКФ < 90 | Наличие дисфункции почек |   |
|---------------------|--------------------------|---|
|                     | СКФ > 90                 |   |
| Есть                | a                        | b |
| Нет                 | c                        | d |

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Table 2. Matrix layout for determining the diagnostic sensitivity and specificity of signs of kidney dysfunction in patients with chronic heart failure

| Sign<br>GFR < 90 | Kidney dysfunction presence |   |
|------------------|-----------------------------|---|
|                  | GFR > 90                    |   |
| Present          | a                           | b |
| Absent           | c                           | d |

Note: GFR – glomerular filtration rate.

$J = 0,5 \times ДК \times (P1 - P2)$ , где J – информативность диагностического коэффициента; ДК – диагностический коэффициент; P1 – относительная частота признака в первом верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы; P2 – относительная частота признака во втором верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы.

Оценка чувствительности, специфичности и прогностической значимости выявления каждого признака для прогнозирования течения ХСН проведена на основании соответствующих формул и матрицы представленной в таблице 2.

Чувствительность (Se) – вероятность выявления риска развития ДП у пациентов с ХСН при выявлении признака, определялась как:

$Se = a/(a+c) \times 100 \%$ . Специфичность (Sp) – вероятность отсутствия признака у здоровых лиц, определялась как  $Sp = d/(b+d) \times 100 \%$ .

Прогностическая значимость выявления признака (PV+) для прогнозирования риска развития ДП у пациентов с ХСН рассчитывалась по формуле:  $PV+ = a/(a+b)$ .

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием редактора электронных таблиц MS Excel 7.0 и статистической программы STATISTICA 6.0. Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Shapiro-Wilk. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p), за статистически значимые изменения приняли уровень достоверности  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

В группах пациентов с рСКФ < 90 мл/мин и рСКФ ≥ 90 мл/мин были определены основные показатели почечной функции: уровень Кр в сыворотке крови, рСКФ, параметры почечного кровотока, уровень альбуминурии (Ал/Кр), удельный вес в утренней порции мочи (SG), данные этих показателей представлены в таблице 3. Эти показатели были отобраны нами, как диагностические критерии для оценки прогноза развития ДП у пациентов с ХСН и прогностическая значимость их оценивались в группах пациентов с рСКФ < 90 мл/мин и рСКФ ≥ 90 мл/мин [2, 10].

С целью оценки риска развития ДП и прогнозирования её развития у пациентов с ХСН мы разработали модель, представляющую собой набор отдельных признаков и собранную в так называемую диагности-

Таблица 3. Диагностические критерии дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 1 и 2 группы (M±SD)

| Показатель                                           | Контроль               | 1 группа (рСКФ < 90 мл/мин) | 2 группа (рСКФ ≥ 90 мл/мин) |
|------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Кр, мкмоль/л                                         | 53,8±12,4              | 87,2±11,4                   | 67,1±10,9                   |
| рСКФ, мл/мин                                         | 126,5±5,5              | 73,9±12,2                   | 98,5±5,73                   |
| Ал/Кр в утренней моче (мг/ммоль)                     | –                      | 27,3±9,7                    | 2,8±4,4                     |
| SG мочи                                              | 1026,5±4,9             | 1015,2±9,9                  | 1025,5±4,9                  |
| Vs на уровне правой / левой почечных артерий, см/сек | 59,0±11,2 / 58,8±10,1  | 53,84±9,08 / 52,77±9,51     | 52,4±6,2 / 52,25±6,5        |
| Vd на уровне правой / левой почечных артерий, см/сек | 21,4±5,6 / 20,5±4,8    | 15,98±3,88 / 15,8±3,38      | 16,3±2,89 / 16,4±2,6        |
| RI на уровне правой / левой почечных артерий         | 0,63±0,016 / 0,64±0,01 | 0,751±0,042 / 0,752±0,056   | 0,688±0,047 / 0,677±0,066   |
| PI на уровне правой / левой почечных артерий         | 1,0±0,08 / 1,01±0,08   | 1,477±0,229 / 1,465±0,256   | 1,256±0,175 / 1,28±0,18     |

Примечание: Кр – креатинин, рСКФ – скорость клубочковой фильтрации расчетным методом, Ал/Кр – альбумин/креатинин, SG – удельный вес, Vs – пиковая систолическая скорость кровотока, Vd – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока, RI – индекс резистентности, PI – пульсационный индекс.

Table 3. Diagnostic criteria for kidney dysfunction in patients with chronic heart failure groups 1 and 2 (M±SD)

| Variable                                                 | Reference              | Group 1 (pGFR < 90 ml/min) | Group 2 (pGFR ≥ 90 ml/min) |
|----------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Cr, mcmol/l                                              | 53.8±12.4              | 87.2±11.4                  | 67.1±10.9                  |
| eGFR, ml/min                                             | 126.5±5.5              | 73.9±12.2                  | 98.5±5.73                  |
| Al/Cr in morning urine (mg/mmol)                         | –                      | 27.3±9.7                   | 2.8±4.4                    |
| Urine SG                                                 | 1026.5±4.9             | 1015.2±9.9                 | 1025.5±4.9                 |
| Vs at the level of the right/left renal arteries, cm/sec | 59.0±11.2 / 58.8±10.1  | 53.84±9.08 / 52.77±9.51    | 52.4±6.2 / 52.25±6.5       |
| Vd at the level of the right/left renal arteries, cm/sec | 21.4±5.6 / 20.5±4.8    | 15.98±3.88 / 15.8±3.38     | 16.3±2.89 / 16.4±2.6       |
| RI at the level of the right/left renal arteries         | 0.63±0.016 / 0.64±0.01 | 0.751±0.042 / 0.752±0.056  | 0.688±0.047 / 0.677±0.066  |
| PI at the level of the right/left renal arteries         | 1.0±0.08 / 1.01±0.08   | 1.477±0.229 / 1.465±0.256  | 1.256±0.175 / 1.28±0.18    |

Note: Cr – creatinine, eGFR – estimated glomerular filtration rate, Al/Cr – albumin/creatinine, SG – specific gravity, Vs – peak systolic blood flow velocity, Vd – maximum end-diastolic blood flow velocity, RI – resistance index, PI – pulsation index.

ческую таблицу для выявления вероятности безошибочного прогноза развития заболевания. Для этого нами был проведен ряд вычислений при составлении диагностической таблицы и представлен в таблице 4. В первой колонке таблицы 4 представлен перечень признаков, использованных для составления диагностической таблицы, вторая и третья колонки представляют частоту встречаемости признака среди пациентов, соответственно, в зависимости от наличия ДП, в четвертой колонке указывается значение ДК, а в пятой колонке информативность J признака, рассчитанные по указанным выше формулам.

Таблица 4. Диагностическая таблица для прогнозирования и оценки дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

| Признак                                                    | P1   | P2   | ДК признака | J признака |
|------------------------------------------------------------|------|------|-------------|------------|
| Креатинин более 80 мкмоль/л                                | 0,73 | 0,19 | 5,85        | 1,58       |
| рСКФ менее 90 мл/мин                                       | 1,0  | 0    | 40          | 20         |
| Ал/Кр в утренней моче более 3,4 мг/ммоль                   | 0,58 | 0,05 | 10,64       | 2,82       |
| SG в утренней моче менее 1015                              | 0,23 | 0,05 | 6,628       | 0,596      |
| Vs на уровне правой/левой почечных артерий менее 56 см/сек | 0,86 | 0,81 | 0,26        | 0,007      |
| Vd на уровне правой/левой почечных артерий менее 20 см/сек | 0,93 | 0,89 | 0,19        | 0,004      |
| RI на уровне почечных артерий более 0,7                    | 0,77 | 0,47 | 2,144       | 0,322      |
| PI на уровне почечных артерий более 1,2                    | 0,95 | 0,86 | 0,432       | 0,019      |

Примечание: P1 – относительная частота признака в первом верифицируемом состоянии при рСКФ < 90 мл/мин, выраженная в долях от единицы; P2 – относительная частота признака во втором верифицируемом состоянии при рСКФ > 90 мл/мин, выраженная в долях от единицы; ДК – диагностический коэффициент признака; J – информативность признака, рСКФ – скорость клубочковой фильтрации расчетным методом, Ал/Кр – альбумин/креатинин, SG – удельный вес, Vs – пиковая систолическая скорость кровотока, Vd – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока, RI – индекс резистентности, PI – пульсационный индекс.

Table 4. Diagnostic table for predicting and evaluating kidney dysfunction in patients with chronic heart failure

| Variable/Sign                                                    | P1   | P2   | Sign DC | Sign J |
|------------------------------------------------------------------|------|------|---------|--------|
| Creatinine over 80 mcmol/l                                       | 0.73 | 0.19 | 5.85    | 1.58   |
| eGFR below 90 ml/min                                             | 1.0  | 0    | 40      | 20     |
| Al/Cr in morning urine over 3.4 mg/mmol                          | 0.58 | 0.05 | 10.64   | 2.82   |
| SG in morning urine below 1015                                   | 0.23 | 0.05 | 6.628   | 0.596  |
| Vs at the level of the right/left renal arteries below 56 cm/sec | 0.86 | 0.81 | 0.26    | 0.007  |
| Vd at the level of the right/left renal arteries below 20 cm/sec | 0.93 | 0.89 | 0.19    | 0.004  |
| RI at the level of renal arteries over 0.7                       | 0.77 | 0.47 | 2.144   | 0.322  |
| PI at the level of renal arteries over 1.2                       | 0.95 | 0.86 | 0.432   | 0.019  |

Note: P1 – relative incidence of the sign in the first evaluated condition when eGFR < 90 ml/min expressed as a part of a unit; P2 – relative incidence of the sign in the second evaluated condition when eGFR > 90 ml/min expressed as a part of a unit; DC – sign diagnostic coefficient; J – sign information content, eGFR – estimated glomerular filtration rate, Al/Cr – albumin/creatinine, SG – specific gravity, Vs – peak systolic blood flow velocity, Vd – maximum end-diastolic blood flow velocity, RI – resistance index, PI – pulsation index.

Из представленных в таблице 4 признаков отобраны те, ДК которых обладает высокой информативностью, т.е. равным или большим 0,5. Для каждого признака в зависимости от выраженности симптомов (определены степени нарушения каждого показателя) были определены градация в баллах в пределах максимальных значений, определенных в интервале значений ДК с учетом информативности признака, эти данные представлены в таблице 5.

На основании полученных данных была разработана математическая модель оценки развития ДП, при этом рассчитывались диагностические пороги, как сумма ДК отобранных признаков, рассчитанная в баллах в случае максимального и минимального значений, приведенных к алгебраическому знаменателю, которая определяет риск развития ДП и благоприятное течение у пациентов с ХСН. Таким образом, на основании суммы ДК этих признаков выносятся заключение и определяется риск развития ДП: очень высокий риск ДП: +15 – +32, высокий риск ДП: +8 – +14, умеренный риск +7 – +3, благоприятное течение ХСН без ДП – 0 – +2 балла. На практике при обследовании пациента проверяют наличие указанных в таблице признаков, после чего вычисляют алгебраическую сумму баллов ДК этих признаков и по сумме баллов оценивается риск развития ДП и ХБП. Пороговая абсолютная величина суммарного ДК, равная +20 – +32, рекомендована использованным методом для уровня заключений с вероятностью безошибочного прогноза с  $p < 0,05$ . К преимуществам этого метода относится его простота и логическое соответствие к врачебному мышлению.

Величины чувствительности, специфичности и прогностической значимости признаков для прогнозирования развития ДП у пациентов с ХСН отражены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, наиболее чувствительными признаками для прогнозирования и оценки ДП у пациентов с ХСН являются: наличие СКФ менее 90 мл/мин ( $Se = 0,85$ ), RI на уровне правой и левой почечных артерий более 0,7 ( $Se = 1$ ). Наиболее специфичным признаком был креатинин более 80 мкмоль/л ( $Sp = 0,93$ ). Прогностически значимыми для прогнозирования и оценки ДП у пациентов с ХСН оказались – креатинин выше 80 мкмоль/л, рСКФ менее 90 мл/мин, отношение Ал/Кр в утренней моче более 3,4 мг/ммоль, удельный вес мочи SG менее 1015, RI на уровне правой и левой почечных артерий более 0,7.

## Обсуждение

Сегодня хорошо известно, что многие факторы риска (ФР), ассоциирующиеся с развитием ХСН и хронической болезни почек (ХБП), одновременно являются и сердечно-

Таблица 5. Признаки, определяющие прогрессирование дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со степенью их выраженности

| Признак                                      | ДК признака | Максимальные ДК в баллах | Степень выраженности признака | Баллы в зависимости от степени выраженности признака |
|----------------------------------------------|-------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------|
| Креатинин, мкмоль/л                          | 5,85        | 3                        | < 80                          | 0                                                    |
|                                              |             |                          | 81-100                        | +1                                                   |
|                                              |             |                          | 101-120                       | +2                                                   |
|                                              |             |                          | 121 и выше                    | +3                                                   |
| рСКФ, мл/мин                                 | 40          | 20                       | > 90                          | 0                                                    |
|                                              |             |                          | 90-60                         | +5                                                   |
|                                              |             |                          | 59-45                         | +10                                                  |
|                                              |             |                          | 44-30                         | +15                                                  |
|                                              |             |                          | <30                           | +20                                                  |
| Ал/Кр в утренней моче, мг/ммоль              | 10,64       | 5                        | <3,4                          | 0                                                    |
|                                              |             |                          | 3,4-33,9                      | 2,5                                                  |
|                                              |             |                          | >33,9                         | 5                                                    |
| SG в утренней моче                           | 6,628       | 3                        | более 1020                    | 0                                                    |
|                                              |             |                          | 1020-1015                     | 1                                                    |
|                                              |             |                          | менее 1015                    | 2                                                    |
|                                              |             |                          | менее 1010                    | 3                                                    |
| RI на уровне правой и левой почечных артерий | 2,144       | 1                        | менее 0,7                     | 0                                                    |
|                                              |             |                          | более 0,7                     | 1                                                    |

Примечание: ДК – диагностический коэффициент, рСКФ – скорость клубочковой фильтрации расчетным методом, Ал/Кр – альбумин/креатинин, SG – удельный вес, RI – индекс резистентности.

Table 5. Signs determining the progression of kidney dysfunction in patients with chronic heart failure with the degree of severity

| Sign                                       | Sign DC | Maximum DC Score | Degree of severity | Score depending on the degree of severity |
|--------------------------------------------|---------|------------------|--------------------|-------------------------------------------|
| Creatinine, mcmol/l                        | 5.85    | 3                | < 80               | 0                                         |
|                                            |         |                  | 81-100             | +1                                        |
|                                            |         |                  | 101-120            | +2                                        |
|                                            |         |                  | 121 and above      | +3                                        |
| eGFR, ml/min                               | 40      | 20               | > 90               | 0                                         |
|                                            |         |                  | 90-60              | +5                                        |
|                                            |         |                  | 59-45              | +10                                       |
|                                            |         |                  | 44-30              | +15                                       |
|                                            |         |                  | <30                | +20                                       |
| Al/Cr in morning urine, mg/mmol            | 10.64   | 5                | <3.4               | 0                                         |
|                                            |         |                  | 3.4-33.9           | 2.5                                       |
|                                            |         |                  | >33.9              | 5                                         |
| SG in morning urine                        | 6.628   | 3                | более 1020         | 0                                         |
|                                            |         |                  | 1020-1015          | 1                                         |
|                                            |         |                  | менее 1015         | 2                                         |
|                                            |         |                  | менее 1010         | 3                                         |
| RI at the level of the right/left arteries | 2.144   | 1                | менее 0.7          | 0                                         |
|                                            |         |                  | более 0,7          | 1                                         |

Note: DC – diagnostic coefficient, eGFR – estimated glomerular filtration rate, Al/Cr – albumin/creatinine, SG – specific gravity, RI – resistance index.

сосудистыми ФР [9]. Ранее проведено множество исследований, изучающих проблему взаимосвязи изменений со стороны сердца и почек. Высокой значимости своевременной диагностики хронической патологии почек при ХСН посвящены ряд крупных исследований [6]. В исследованиях, проведенных ранее, были верифицированы факторы, способствующие прогрессированию ХСН, представленные микроальбуминурией (МАУ), снижением

Таблица 6. Чувствительность, специфичность и прогностическая значимость признаков для прогнозирования хронической сердечной недостаточности с учетом дисфункции почек

| Признак                                                | Диагностический коэффициент признака | Максимальные ДК в баллах по признаку | Чувствительность (Se) | Специфичность (Sp) | Прогностическая значимость |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------------|
| Креатинин более 80 мкмоль/л                            | 5,85                                 | 1,58                                 | 0,128                 | 0,927              | 0,787                      |
| Креатинин менее 80 мкмоль/л                            | -5,28                                | 1,69                                 |                       |                    |                            |
| рСКФ менее 90 мл/мин                                   | 40                                   | 20                                   | 0,847                 | 0,078              | 0,667                      |
| рСКФ более 90 мл/мин                                   | -40                                  | 20                                   |                       |                    |                            |
| Ал/Кр в утренней моче более 3,4 мг/ммоль               | 7,22                                 | 1,697                                | 0,693                 | 0,102              | 0,81                       |
| Ал/Кр в утренней моче менее 3,4 мг/ммоль               | -3,26                                | 0,766                                |                       |                    |                            |
| SG в утренней моче менее 1015                          | 3,20                                 | 0,192                                | 0,599                 | 0,626              | 0,943                      |
| SG в утренней моче более 1015                          | -0,629                               | 0,038                                |                       |                    |                            |
| RI на уровне правой и левой почечных артерий более 0,7 | 2,14                                 | 0,322                                | 1                     | 0                  | 0,87                       |
| RI на уровне правой и левой почечных артерий более 0,7 | -2,93                                | 0,381                                |                       |                    |                            |

Примечание: ДК – диагностический коэффициент, рСКФ – скорость клубочковой фильтрации расчетным методом, Ал/Кр – альбумин/креатинин, SG – удельный вес, RI – индекс резистентности.

Table 6. Sensitivity, specificity, and prognostic significance of signs for predicting chronic heart failure with consideration for kidney dysfunction

| Sign / Variable                            | Sign diagnostic coefficient | Maximum DC score per sign | Sensitivity (Se) | Specificity (Sp) | Prognostic significance |
|--------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------|------------------|-------------------------|
| Creatinine over 80 mcmmol/l                | 5.85                        | 1.58                      | 0.128            | 0.927            | 0.787                   |
| Creatinine below 80 mcmmol/l               | -5.28                       | 1.69                      |                  |                  |                         |
| eGFR below 90 ml/min                       | 40                          | 20                        | 0.847            | 0.078            | 0.667                   |
| eGFR over 90 ml/min                        | -40                         | 20                        |                  |                  |                         |
| Al/Cr in morning urine over 3.4 mg/mmol    | 7.22                        | 1.697                     | 0.693            | 0.102            | 0.81                    |
| Al/Cr in morning urine below 3.4 mg/mmol   | -3.26                       | 0.766                     |                  |                  |                         |
| SG in morning urine below 1015             | 3.20                        | 0.192                     | 0.599            | 0.626            | 0.943                   |
| SG in morning urine over 1015              | -0.629                      | 0.038                     |                  |                  |                         |
| RI at the level of renal arteries over 0.7 | 2.14                        | 0.322                     | 1                | 0                | 0.87                    |
| RI at the level of renal arteries over 0.7 | -2.93                       | 0.381                     |                  |                  |                         |

Note: DC – diagnostic coefficient, eGFR – estimated glomerular filtration rate, Al/Cr – albumin/creatinine, SG – specific gravity, RI – resistance index.

СКФ. В работе Врублевской Н.С. разработан доступный алгоритм определения прогноза течения ХСН при присоединении почечной дисфункции, заключающийся в оценке индивидуального риска по сумме диагностических коэффициентов для клинических (макрогематурия, олигурия, никтурия, снижение СКФ) и лабораторных (МАУ, повышение мочевины, креатинина, эритроцитурия) проявлений ХБП [15]. В нашей работе разработан доступный алгоритм прогнозирования риска и оценки почечной дисфункции у пациентов с ХСН, заключающийся в оценке индивидуального риска по сумме диагностических коэффициентов признаков нарушения функционального состояния почек

(уровень Кр в сыворотке крови, рСКФ, параметры почечного кровотока, уровень Ал/Кр, удельный вес в утренней порции мочи SG).

Высокая распространенность ХБП среди пациентов с ХСН являются основой для аргументированной разработки системы раннего выявления патологии почек [13]. Из практических соображений важно для клинициста выявление профиля пациентов, у которых прогнозируется неблагоприятное течение ХСН с развитием почечной недостаточности [6, 7]. В связи с этим с целью оценки индивидуального риск-стратификации и оптимизации системы ранней диагностики почечной дисфункции у пациентов с ХСН мы представляем модель, представляющую собой набор отдельных признаков и собранную в так называемую диагностическую таблицу для оценки развития ДП у пациентов с ХСН. С этой целью у пациентов с ХСН с помощью определения информативности ряда показателей функционального состояния почек (уровень Кр в сыворотке крови, рСКФ, RI на уровне почечных артерий, уровень альбуминурии Ал/Кр, удельный вес в утренней порции мочи SG) разработан способ математического определения риска развития и оценки ДП у пациентов с ХСН. Этот метод прост в исполнении, доступен и рекомендуется к широкому использованию в практической медицине для прогнозирования ДП у пациентов с ХСН.

## Заключение

Таким образом, были определены информативные и определяющие неблагоприятный прогноз развития ДП у пациентов с ХСН признаки: креатинин выше 80 мкмоль/л, рСКФ менее 90 мл/мин, отношение Ал/Кр в утренней моче более 3,4 мг/ммоль, удельный вес мочи SG менее 1015, RI на уровне правой и левой почечных артерий более 0,7; разработана математическая модель оценки развития ДП, рассчитаны диагностические пороги, как сумма ДК этих признаков в случае максимального и минимального значения, приведенных к алгебраическому знаменателю, которая определяет риск развития ДП у пациентов с ХСН: от +15 до +32 балла – очень высокий риск ДП, от +8 до +14 балла – высокий риск ДП, от +7 до +3 балла – умеренный риск, от 0 до +2 балла – благоприятное течение ХСН без ДП.

**Источник финансирования:** работа выполнена в рамках прикладного гранта ПЗ-20170928334 «Разработка новых персонализированных методов лечения и профилактики хронической сердечной недостаточности с дисфункцией почек с учетом клинко-генетических особенностей».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., Ramón González-Juanatey J., Harjola V.-P., Jankowska E.A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyanopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. Rekomendacii ESC po diagnostike i lecheniyu ostroy i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti 2016. [ESC recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016]. *Ros. kardiolog. jurn*, 2017, no. 1, pp. 7–81. (in Russian). doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
3. Ferreira J.P., Kraus S., Mitchell S., Perel P., Piñeiro D., Chioncel O., Colque R., de Boer R.A., Gomez-Mesa J.E. World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. *Global heart*, 2019, vol. 14, no. 3, pp. 197–214.
4. Tuegel C., Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart*, 2017, vol. 103, no. 23, pp. 1848–53. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310794.
5. Reid R., Ezekowitz J.A., Brown P.M., McAlister F.A., Rowe B.H., Braam B. The Prognostic Importance of Changes in Renal Function during Treatment for Acute Heart Failure Depends on Admission Renal Function. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 9, pp. e0138579.
6. Kamilova U.K., Rasulova Z.D., Zakirova G.A., Toshev B.B. Osobennosti serdechno-sosudistogo remodelirovaniya, urovnya neyrogumoral'nykh faktorov v zavisimosti ot stepeni hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti i disfunkcii pochk [Features of cardiovascular remodeling, the level of neurohumoral factors depending on the degree of chronic heart failure and kidney dysfunction]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2019, vol. 18, no. 3, pp. 35–40. doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-35-40 (in Russian).
7. Schefold J.C., Filippatos G., Hasenfuss G., Anker S.D., von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*, 2016, vol. 12, no. 10, pp. 610–23. doi: 10.1038/nrneph.2016.113.
8. Reznik E.V., Nikitin I.G. Kardiorenal'nyy sindrom u bol'nykh s serdechnoy nedostatochnost'yu kak e'tap kardiorenal'nogo kontinuum (chast' 2): prognosticheskoe znachenie, profilaktika i lechenie. [Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part 2): prognosis, prevention and treatment]. *Arhiv vnutrenney mediciny*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 93–106. doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106 (in Russian.).
9. Kamilova U.K., Alikulov I.T. Ocenka pokazateley disfunkcii pochk u bol'nykh s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Kidney dysfunction evaluation in chronic heart failure patients]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2014, vol. 13, no. 2, pp. 51–54. doi.org/10.15829/1728-8800-2014-2-51-54. (in Russian).
10. Breit M., Weinberger K. Metabolic biomarkers for chronic kidney disease. *Arch Biochem Biophys*, 2016, no. 589, pp. 62–80. doi: 10.1016/j.abb.2015.07.018.
11. Kimura T., Yasuda K., Yamamoto R., Soga T., Rakugi H., Hayashi T., Isaka Y. Identification of biomarkers for development of end-stage kidney disease in chronic kidney disease by metabolomic profiling. *Sci Rep*, 2016, no. 6. doi:10.1038/srep26138.
12. Gazhonova V.E., Zykova A.S., Chistyakov A.A., Roshchupkina S.V., Romanova M.D., Krasnova T.N. Prognosticheskoe znachenie indeksa rezistentnosti sosudov pochk v ocenke progressirovaniya hronicheskoy bolezni pochk [Prognostic value of renal resistance index in estimating the progression of chronic kidney disease]. *Terapevt. arkhiv*, 2015, vol. 87, no. 6, pp. 29–33. (in Russian).
13. Koshel'skaya O.A., Zhuravleva O.A. Markery hronicheskoy bolezni pochk i narusheniya renal'noy gemodinamiki u pacientov s kontroliruemoy arterial'noy gipertoniey vy'sokogo riska [Markers of chronic kidney disease and disorders of renal hemodynamics in patients with medically-controlled arterial hypertension and high and very high cardiovascular risk]. *Russian Journal of Cardiology*, 2018, vol. 10, pp. 112–118. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-112-118. (in Russian).
14. Naumenko A.P., Kudryavtseva I.S., Odinet A.I. Veroyatnostno-statisticheskie metody priyatniya resheniy: teoriya, primery, zadachi [Probabilistic and statistical decision-making methods: Theory, examples, tasks]. Omsk : Publishing House OmSTU, 2018, 105 s. (in Russian).
15. Batiushin M.M., Vrubleyskaya N.S., Terentiev V.P. Prognozirovaniye techeniya hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti, oslojnyvsheysya razvitiem pochechnoy disfunkcii [Predicting the course of chronic heart failure complicated by the development of renal dysfunction]. *Clinical Nephrology*, 2010, no. 5, pp. 41–44. (in Russian).

Получена 28.03.2020