

*на правах рукописи*

СКОРОДУМОВА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА

ОСОБЕННОСТИ ГОСПИТАЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ И ОТДАЛЕННЫХ  
ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И  
КАРДИОРЕНАЛЬНЫМИ СИНДРОМАМИ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург - 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Научный консультанты:**

**Обрезан Андрей Григорьевич** - доктор медицинских наук, профессор

**Александров Михаил Всеволодович** - доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Тыренко Вадим Витальевич** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры факультетской терапии.

**Кучер Анатолий Григорьевич** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней.

**Болдуева Светлана Афанасьевна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016г. в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 212.232.60 медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета по адресу: 199034, г. Санкт-Петербург, В.О., 21 линия, д. 8а, Медицинский факультет, актовый зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. М.Горького и на официальном сайте Государственного университета [www.spbu.ru](http://www.spbu.ru) (199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д.7/9).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

**Напалков А.Н.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

В общей структуре нозологий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют 18,8% и занимают первое место. Их вклад в общую смертность населения России составляет 57%. В 2012 г. коэффициент смертности от ССЗ в Российской Федерации составил 737,1, в то же время, в развитых европейских странах он отмечался в 3–4 раза ниже [Федеральная служба государственной статистики, 2013; Go A.S. et al., 2014].

Среди причин смертности от ССЗ основными, по-прежнему, остаются ишемическая болезнь сердца (ИБС), в первую очередь инфаркт миокарда (ИМ), цереброваскулярные болезни и гипертоническая болезнь, составляя среди мужчин до 74,9% и среди женщин до 72,2% всех неблагоприятных исходов [Шальнова С.А. и др., 2012]. В трудоспособном возрасте, на который ложится основная часть выработки валового внутреннего продукта, от величины которого зависит благосостояние нации, ССЗ определяют более трети всех смертей. Кроме этого, сердечно-сосудистые заболевания увеличивают уровень смертности, преимущественно, среди мужчин, по сравнению с уровнем смертности среди женщин более, чем в 4,7 раза в целом, в 7,2 раза от ИБС и в 9,1 раза от инфаркта миокарда [Демографический ежегодник России, 2010]. Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), имеют высокий риск развития повторных инфарктов миокарда, внезапной кардиальной смерти (ВКС), сердечной недостаточности, нарушений ритма, в связи с чем, ранняя оценка риска неблагоприятных исходов у данной категории больных людей крайне необходима для выбора места и стратегии лечения [Куимов, А.Д. и др., 2008; Goodacre, S. et al., 2013].

Кроме значительной заболеваемости ССЗ, в многочисленных крупномасштабных международных исследованиях был показан высокий уровень распространенности и хронической болезни почек (ХБП), сравнимый с распространенностью сахарного диабета и ИБС. Так, в литературе представлены данные, что острое почечное повреждение (ОПП) регистрируется в 40-70 случаях острой сердечной недостаточности, в 32% случаев оно ассоциируется с неблагоприятными ближайшими исходами в виде повторных госпитализаций, высокой летальности, необходимости заместительной терапии. Отдаленные негативные исходы, включающие в себя также частые повторные госпитализации, летальность и постоянную заместительную терапию, встречаются у 68%, перенесших ОПП [Смирнов А.В. и др., 2015; Roy A.K. et al., 2013]. При ОКС развитие ОПП увеличивает летальность до 21% [Makenzi G. et al., 2013]. Использование любой из известных классификаций ОПП (RIFLE, AKIN, KDIGO), которые отражают стадии почечной дисфункции и тяжесть течения патологического процесса в почечной паренхиме, представляет важную прогностическую информацию об оценке степени риска осложнений и неблагоприятных исходов, которые нарастают по мере падения функции почек [Смирнов А.В. и др., 2015; Roy A.K. et al., 2013]. Результаты консорциума по изучению прогноза ХБП до-

казали несомненную и самостоятельную ассоциацию расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП до стадии терминальной почечной недостаточности и риском развития ОПП [Моисеев В.С. и др., 2014; Matsushita K. et al., 2010]. Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации и увеличением риска смерти, госпитализаций и сердечно-сосудистых событий [Смирнов А.В. и др., 2005; Go A.S. et al., 2004; Manjunath G. et al., 2003]. По данным R.S. Wright и соавторов у пациентов с ИМ госпитальная летальность при нормальной функции почек, легкой, умеренной, тяжелой и терминальной болезни почек составила 2, 6, 11, 21 и 30% соответственно [Wright R.S. et al., 2002]. Мета-анализ 5 исследований TIMI показал, что при ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) снижение СКФ было ассоциировано с возрастанием 30-дневной и 6-месячной летальности, а также частоты рецидивов ишемии миокарда, мозговых инсультов и “больших” кровотечений [Gibson C.M. et al., 2004]. При многофакторном анализе выраженность почечной дисфункции оказалась тесно связанной с летальностью у пациентов с ОКС, возрастая – при легкой, умеренной и тяжелой ее степени соответственно в 1,8; 2,7 и 6,2 раза по сравнению с таковой у больных, имевших нормальную функцию почек [Masoudi F.A. et al., 2004]. Анализ регистров больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) в исследованиях TIMI-10B, TIMI-14 и InTIME-II выявил, что снижение почечной функции приводило к увеличению сердечно-сосудистой смертности на 52 % [Vande Werf F. et al., 2000].

### **Степень разработанности темы исследования**

Результаты исследований последних лет подтверждают, что ОПП является общемировой медико-социальной проблемой. Выявляемость его в общей популяции достигает 0,25%, что сравнимо с заболеваемостью инфарктом миокарда [Piccinni P. et al., 2011]. Продолжаются попытки найти улучшенные, простые и недорогие способы оценки СКФ у пациентов с ОПП. Есть данные, что при ОПП сывороточный уровень цистатина С может превосходить креатинин в качестве раннего показателя снижения СКФ. Тем не менее, место цистатина С в качестве индекса тяжести почечной дисфункции как при остром, так и при хроническом повреждении почек в настоящее время окончательно не определено [Каюков И.Г. и др., 2012; Waikar S.S. et al., 2008]. Продолжается изучение и обсуждение вопроса об использовании других маркеров структурного и функционального повреждения почек [Смирнов А.В. и др., 2015; Geus H. et al., 2012; Godwin J.G. et al., 2010], позволяющих характеризовать течение определенных звеньев патологического процесса. Пока не установлено какая из комбинаций биомаркеров является оптимальной. Несмотря на, казалось бы, многогранную изученность ассоциаций сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек, сохраняются многочисленные вопросы, например, по механизмам взаимного отягощения, степени влияния одной нозологии на другую в зависимости от времени развития и стадии имеющегося патологического процесса. В настоящее время продолжается накопление информации по кардиоренальным взаи-

моотношениям. Эксперты Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI, США) отмечают низкую информативность критериев, основанных на уровне диуреза для диагностики и тяжести ОПП, а также оспаривают прогностическую и диагностическую значимость незначительных изменений креатинина. Кроме того, результаты проведенных исследований разрозненны и несколько противоречивы [Murugan R., Kellum J.A., 2011; Palevsky P.M. et al., 2013; Waikar S.S., Bonventre J.V., 2009].

Таким образом, сохраняется высокая актуальность разработки профилактических мер по наблюдаемой взаимоотношающей патологии. Также представляет интерес изучение обсуждаемых коморбидных заболеваний в их взаимоотношающем влиянии, в том числе, и на отдаленный прогноз у сердечно-сосудистых и нефрологических пациентов. Все приведенные факторы определили тему настоящего исследования.

### **Цель исследования**

На основании уточнения роли кардиоренальных взаимодействий в течении инфаркта миокарда, ассоциированного с дисфункцией почек, предложить пути повышения эффективности диагностики и оптимизации подходов к лечению этой коморбидной патологии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности клинического течения инфаркта миокарда у больных с острым повреждением почек легкой и умеренной степеней, не имевших ранее хронической почечной патологии.
2. Выявить особенности клинического течения инфаркта миокарда у больных с острым повреждением почек легкой и умеренной степеней в ассоциации с хронической болезнью почек.
3. Оценить системную воспалительную реакцию при инфаркте миокарда и ее вклад в развитие острого повреждения почек у пациентов с хронической почечной дисфункцией и без ХБП.
4. Определить вклад изменений показателей липокалина - 2, цистатина С, некоторых провоспалительных цитокинов, С реактивного белка (СРБ), мозгового натрийуретического гормона (МНГ) в формирование прогноза у пациентов с инфарктом миокарда и повреждением почек на госпитальном и постгоспитальном этапах .
5. Изучить морфологическую характеристику повреждения почек умерших больных с инфарктом миокарда и различными степенями повреждения почек на фоне ХБП или без таковой.
6. Оценить вклад острого повреждения почек в развитие нарушения функции почек *de novo* и в отягощение исходов в отдаленный период заболевания у пациентов с инфарктом миокарда и различными степенями повреждения почек.
7. Рассчитать прогностическую ценность снижения СКФ у больных с острым повреждением почек при инфаркте миокарда с ХБП или без нее в отдаленный период.

8. Осуществить прогнозирование ближайших и отдаленных исходов инфаркта миокарда, ассоциированного с повреждением почек в острый период, в зависимости от наличия или отсутствия хронической почечной дисфункции.

### **Научная новизна**

На основе клинических, гематологических, иммунологических, биохимических, морфологических данных исследования уточнен факт важного вклада системного воспаления в развитие ИМ и его клинического течения.

Выяснено на новом уровне анализа маркеров повреждения тканей, что наряду с гемодинамическими нарушениями при ИМ, прогноз также определяется в значительной степени и состоянием почечных функций.

Впервые акцентировано внимание на дополнительном негативном влиянии острого повреждения почек при ранее существовавшем фоновом поражении клубочкового аппарата. Определена роль повреждения почек в острый период ИМ у больных ранее не страдавших почечной дисфункцией и у пациентов с ХБП, а также уточнено воздействие снижения скорости клубочковой фильтрации от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в острый период заболевания на течение инфаркта миокарда. Показано, что ОПП, снижающее СКФ в острый период инфаркта миокарда, вне зависимости от наличия почечной дисфункции в анамнезе, значительно ухудшает клиническое течение заболевания и увеличивает госпитальную летальность.

Доказано, что высокие уровни параметров повреждения почек и воспаления коррелируют с высоким риском смерти как госпитальной, так и постгоспитальной.

Установлено, что маркеры системного воспаления в сочетании с показателями повреждения почек и миокарда уже с момента поступления больного в стационар играют важную роль для прогнозирования осложнений и неблагоприятного исхода заболевания как на стационарном этапе, так и в отдаленный период ИМ и ОПП.

Показано, что острое тяжелое повреждение почечных канальцев высоких степеней возникает значительно чаще у больных с хронической почечной дисфункцией и/или с ОПП и снижением СКФ от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Наглядно продемонстрировано, что более неблагоприятный отдаленный прогноз имеют пациенты с ХБП и/или ОПП со сниженной скоростью клубочковой фильтрации в острый период заболевания с существенным повышением постгоспитальной летальности. Выявлен значительный процент развития *de novo* хронической почечной дисфункции у больных, перенесших инфаркт миокарда, с ОПП и снижением СКФ от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в острый период заболевания.

Представлен медико-математический расчет прогнозирования исходов инфаркта миокарда, ассоциированного повреждением почек в острый период заболевания, как в стационаре, так и в отдаленный период у больных с хронической почечной дисфункцией или без нее.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании комплексной оценки клинических, лабораторных, инструментальных данных сформирована концепция важности вклада системного воспаления в патогенез инфаркта миокарда, острого почечного повреждения в течение ИМ в зависимости от наличия или отсутствия ХБП и/или снижения СКФ до 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Обосновано применение ранних маркеров воспаления и повреждения почек для выявления и контроля ОПП и возможного развития неблагоприятного прогноза ИМ как в стационарный период, так и после выписки из стационара. Разработанные комплексы диагностических лабораторных тестов могут быть использованы для расчета рисков ближайшего и отдаленного прогнозов, оптимизации методов лечения и выбора нефропротекции у больных с ИМ, ассоциированным с повреждением почек.

Представлены отдаленные исходы течения сердечно-сосудистого заболевания, демонстрирующие влияние ОПП на развитие ХБП de novo в период до 2-х лет после перенесенного инфаркта миокарда. Разработаны математические прогностические модели исходов инфаркта миокарда с ОПП в стационаре и в отдаленный период.

Даны рекомендации по ведению больных с высоким риском развития повреждения почек в острый период заболевания, включающими применение нефропротекторов, строгий выбор состава и доз препаратов, влияющий на состояние почечной функции.

Показана необходимость тщательного сбора нефрологического анамнеза с изучением медицинской документации, начиная с догоспитального этапа, для максимально раннего выявления лиц, имеющих высокий риск развития ОПП и, соответственно, более тяжелое течение ИМ в госпитальный и отдаленный периоды. Доказана необходимость медицинского персонала быть готовым у пациентов с высоким риском развития ОПП к купированию развивающихся более часто нарушений сердечного ритма и недостаточности кровообращения высоких классов. Представлена целесообразность особого режима наблюдения таких пациентов: кардиологом и нефрологом - фиксированные регулярные контрольные консультации.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В основе ухудшения течения инфаркта миокарда при развитии острого повреждения почек лежит активация системной воспалительной реакции, как патогенетического базиса острого коронарного синдрома, усиливающаяся при повреждении почек и наиболее выраженная при умеренной почечной дисфункции.

2. Острое повреждение почек обуславливает утяжеление госпитального периода течения инфаркта миокарда. При этом, самые неблагоприятные варианты течения наблюдаются у пациентов с умеренной почечной дисфункцией независимо от наличия в анамнезе ХБП.

3. Степень выраженности системной воспалительной реакции и морфологических изменений в почках коррелирует с ближайшим и отдаленным

прогнозом у больных с инфарктом миокарда. Натрийуретический гормон, липокалин - 2, цистатин С, ЭФР, интерлейкин - 6 могут быть использованы как прогностические критерии развития ранних и поздних осложнений, а также госпитальной и отдаленной летальности у пациентов с инфарктом миокарда и повреждением почек в острый период заболевания.

4. Более тяжелому течению сердечно-сосудистой патологии в отдаленном периоде ИМ подвержены больные со снижением СКФ в остром периоде заболевания вне четкой зависимости от наличия/отсутствия ХБП, а острая дисфункция почек в течение последующих 2-х лет приводит к развитию и/или прогрессированию ХБП и снижению СКФ.

### **Методология и методы исследования**

Исследование проводилось в ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе». Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. Методологической базой послужили работы отечественных и иностранных авторов. Для достижения цели исследования и обоснования базовых положений работы использовались методы: клинические, лабораторные, инструментальные, а также общенаучные (описание, наблюдение, измерение, моделирование), логические (синтез, анализ, в том числе ретроспективный, индукция), морфологический, статистическая обработка результатов и медико-математическое прогнозирование.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделений экстренной медицинской помощи, неотложной кардиологии регионального сосудистого центра ГБУ «Санкт - Петербургский НИИСП им. И.И. Джанелидзе», СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А.Семашко», а также используются в педагогическом процессе курсов усовершенствования врачей скорой и неотложной помощи, проходящих на базе вышеуказанного института.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Дизайн исследования и поставленные в работе задачи соответствуют намеченной цели. Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью и большим количеством наблюдений, адекватностью методов исследования с использованием высокотехнологичного оборудования, применением современных методов обработки информации и статистического анализа. В данной работе имеются сравнения результатов собственных исследований и данных литературы, по некоторым из которых выявлено сходство. На основании комплексного анализа ранее изученных и полученных в ходе исследования данных сформулированы четко аргументированные положения, выводы, теоретическая значимость и практические рекомендации.

Основные положения исследования были доложены на ряде международных, национальных и межрегиональных конгрессов, конференций и съездов, среди которых – Всероссийская научно-практическая конференция по

скорой помощи, Санкт-Петербург, 2013; Российский национальный конгресс кардиологов, Санкт-Петербург, 2013; 2-й Съезд врачей неотложной медицины, Москва, 2013; VIII Национальный конгресс терапевтов, Москва, 2013; XI Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном учреждении», Санкт-Петербург, 2014; Всероссийская научно-практическая конференция «Скорая медицинская помощь – 2014», посвященная 115-летию скорой медицинской помощи в России, Санкт-Петербург, 2014; II Съезд терапевтов Уральского Федерального округа, Екатеринбург, 2014; Всероссийская научно-практическая конференция «Диагностика и лечение ишемической болезни сердца: от В.И. Колесова до наших дней», Санкт-Петербург, 2014; Межрегиональная конференция «Актуальные проблемы организации здравоохранения», Новокузнецк, 2014; Конгресс Европейского общества кардиологов, Барселона, 2014; IX Международная научно-практическая конференция «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике», Санкт-Петербург, 2014; Российский национальный конгресс кардиологов, Казань, 2014; II Съезд терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа, Ставрополь, 2014; II научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы скорой медицинской помощи», Москва, 2014; IX Национальный конгресс терапевтов, Москва, 2014; II Всемирный конгресс по острой сердечной недостаточности, Севилья, 2015; IV Международный форум кардиологов и терапевтов, Москва, 2015; XXII российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2015; III Международный образовательный форум "Российские дни сердца", Москва, 2015; Конгресс Европейского общества кардиологов, Лондон, 2015; Всероссийская научно-практическая конференция «Скорая медицинская помощь – 2015», Санкт-Петербург, 2015; VII съезд кардиологов Узбекистана, Ташкент, 2015; Национальный конгресс кардиологов, Москва, 2015; III-й съезд врачей ассоциации экстренной медицинской помощи Узбекистана, Ташкент, 2015; 3-я научно-практическая конференция Южного региона России «Актуальные вопросы внедрения инновационных технологий в практику скорой медицинской помощи», Судак, 2015; 4-й Международный образовательный форум «Российские дни сердца», Санкт-Петербург, 2016; 4-я Научно-практическая конференция Южного региона России «Актуальные вопросы внедрения инновационных технологий в практику скорой медицинской помощи», Сочи, 2016; XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2016; XII Всероссийская научно-практическая конференция на тему: «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении», Санкт-Петербург, 2016; 4-й Международный образовательный форум «Российские дни сердца», Санкт - Петербург, 2016; VII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук», Нижний Новгород, 2016; III Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа, Ставрополь, 2016; Международный конгресс по атеросклерозу, посвященный Аничкову Н.Н. «Дни Аничкова», Санкт-Петербург, 2016; Всероссийская научно-практическая конференция (15-го Всероссийского конгресса), посвященная 85-летию кафедры и клиники

ВМедА им.С.М.Кирова «Скорая медицинская помощь – 2016», Санкт-Петербург, 2016; III Всемирный конгресс по острой сердечной недостаточности, Флоренция, 2016.

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета ГБУ «Санкт - Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» 17 декабря 2015 года.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 56 научных работ, в том числе 19 статей в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Личное участие автора**

Диссертант лично участвовал в планировании и организации работы; отборе пациентов, проведении клинического обследования, динамического наблюдения и лечения больных. Автором самостоятельно определялись основная идея исследования, цель, задачи и методы их выполнения. Все материалы, использованные в диссертационной работе: подбор и учет данных клинического, лабораторного, инструментального обследований, статистическая обработка полученных результатов выполнены и суммированы лично автором. На основании описания полученных результатов и глубокого анализа представленных данных автором были сформулированы основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 286 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав с результатами собственных исследований, главы многофакторного анализа, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 48 таблицами и 53 рисунками. Список литературы содержит 332 библиографических источника (113 отечественных и 219 зарубежных авторов).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В проводимое проспективно - ретроспективное открытое когортное исследование было включено 637 пациентов, поступивших в СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе 2012-2013гг. Принцип формирования всей выборки – из сплошного потока пациентов с диагнозом ИМ селектировались больные, соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев невключения. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом при ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе» в 2011 году.

## Критерии включения или невключения пациентов

### Критерии включения:

#### 1. Кардиоренальный синдром (КРС 1 типа, 3 типа):

- диагноз инфаркта миокарда, возраст от 45 до 75 лет

##### 1.1. один или оба признака:

- снижение СКФ от 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или протеинурия

#### 2. Ренокардиальный синдром (РКС) (КРС 2 типа, 4 типа):

- диагноз ХБП в анамнезе, диагноз инфаркта миокарда, возраст от 45 до 75 лет

##### 2.1. один или более признаков:

- структурное повреждение почек, снижение СКФ от 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, протеинурия или без нее

### Критерии невключения/ исключения пациентов:

- возраст старше 75 лет

- наличие приобретенного или врожденного порока сердца, кардиомиопатии неишемического генеза

- снижение скорости клубочковой фильтрации 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее

- активное заболевание печени (повышение аланинаминотрансферазы более чем в 2 раза по сравнению с верхним значением референсного интервала по результатам двукратного измерения)

- острый воспалительный процесс, наличие аллергической реакции

- онкологические заболевания,

- системные заболевания соединительной ткани

- острая или хроническая экзогенная интоксикация

- отказ пациента от обследования, приема рекомендуемых препаратов или проспективного наблюдения

Всех пациентов разделили на три группы, первые две из которых далее разделились на две подгруппы: «а» и «б», таблица 1.

Таблица 1 - Группы пациентов

Показатель- Группы	ИМ	ХБП	Протеин урия	СКФ мл/мин /1,73м <sup>2</sup>	Кол-во больных
Ia	+	-	+	> 60	136
Iб	+	-	+/-	30-59	81
IIa	+	+	+	> 60	186
IIб	+	+	+/-	30-59	108
III (сравнения)	+	-	-	> 60	126

Истории болезни обрабатывались по специально разработанной легенде, в основу которой были положены известные европейские и отечественные регистры ОКС и ИМ. Всем пациентам в 1-е, на 3-4 и 12-14 сутки проводили стандартное лабораторное обследование, в том числе клинический, биохимический, коагулологический анализы крови, оценку липидограммы. А также исследовались кардиоспецифические ферменты, СРБ, у части больных

определялись эпидермальный фактор роста (ЭФР), иммуноглобулин-6 (ИЛ-6), липокалин - 2, цистатин С, МНГ. СКФ рассчитывалась по формуле MDRD. Проводился физикальный осмотр, съемка электрокардиограммы в динамике, суточное мониторирование ЭКГ, рентгенография грудной клетки, УЗИ почек, ЭХО кардиография, выполнялась коронароангиография (КАГ), при необходимости - стентирование коронарных артерий. У умерших больных проводилось гистологическое исследование почечной ткани. После выписки из стационара пациенты наблюдались 12-24 месяца. Контакт с ними осуществлялся по телефону по специально разработанному опроснику, часть из них приходила в стационар для сдачи анализов крови, объективного исследования, съемки ЭКГ и ЭХО КГ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft office Excel 7.0, Statistica 7.0 и программного обеспечения IBMSPSS – 17.0. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики; однофакторного и многофакторного анализов. Рассчитывались показатели относительного риска (ОР), абсолютного риска (АР) и отношения шансов (ОШ) с их 95% доверительным интервалом (ДИ). Анализ выживаемости осуществлялся с помощью метода Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости (с анализом точных интервалов до времени наступления исхода в каждом случае наблюдения). Моделирование риска смерти проводилось с помощью многофакторного анализа – деревьев решений в пакете SAS JMP 10 с проверкой моделей ROC-анализом.

### **Результаты исследований и их обсуждение**

В обследованной группе состояло 637 пациентов, из них мужской пол доминировал почти в 2 раза: 66,1% мужчин и 33,9% женщин. Меньший процент женщин, по сравнению с мужчинами, болеющими ИМ, отмечен и в других исследованиях [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., 2012; Mahaffey K.W. et al., 2000]. Достоверных различий в группах по полу и возрасту выявлено не было,  $p > 0,05$ . ИМ в анамнезе достоверно был выше, по сравнению с контролем, в выборках, где присутствовала ХБП,  $p < 0,01$ . Артериальная гипертензия с преимущественным преобладанием ГБ диганостирована практически у всех пациентов (98,7%); для соавнения – в 1-м московском регистре острого коронарного синдрома она доходила до 80,3% [Шальнова С.А. и др., 2013; Эрлих А. Д., 2014].

Курение отмечено до 39,2 % среди больных Па группы, существенно отличаясь от контроля, где этот фактор риска имели только 18,3% пациентов,  $p < 0,01$ . В Ib группе также достоверно больше курили больные (34,6%), по сравнению с III выборкой,  $p < 0,01$ . СД выявлен от 20,6% больных в III выборке до 39,8 % во IIб,  $p < 0,01$ . Количество пациентов с повышенным индексом массы тела практически одинаково диагностировалось во всех пяти группах и различий не выявлено,  $p > 0,05$ .

Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, согласно протокола ведения больных с ИМ. Также в протокол лечения больных

с ИМ входило проведение срочной КАГ, по результатам которой при необходимости выполнялось стентирование. Всего было проведено 392 срочных КАГ. По разным причинам 49 пациентам чрескожные коронарные вмешательства провели на 7-10 сутки заболевания. Во всех группах проведено 58,1-69,1% срочных КАГ. Достоверных различий с контрольной выборкой не было,  $p > 0,05$ . Отсроченная КАГ реже выполнялась пациентам при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> на фоне ОПП, независимо от наличия ХБП, но значимых изменений с контролем не выявлено,  $p > 0,05$ . Стентирование с использованием 1 стента выполнено 340 больным (53,9%). Различий между группами не обнаружено,  $p > 0,05$ . 2 стента значительно чаще устанавливали пациентам Iб выборки ( $p < 0,05$ ) и не устанавливались больным IIб группы. Таким образом, общее количество реваскуляризированных больных было достаточно высоким - 383, что составило 60,1% всех обследованных пациентов.

На аортокоронарное шунтирование направлялись больные из всех выборок, но если это 4,4 - 4,9% человек из первых «а» и «б» выборок, то у пациентов с ОПП и ХБП это количество достигало 9,1-13,9% ( $p < 0,01$ ), по сравнению с контролем, причем части из них было сделано стентирование инфаркт-зависимой артерии, в этих группах преобладали больные с многососудистым поражением коронарного русла.

Проводя анализ клинических характеристик, было выявлено, что ИМпСТ развился у 458 человек (71,9 %,  $p > 0,05$ ; по группам достоверных различий не было). Q инфаркт миокарда преобладал над неQИМ ( $p < 0,05$ ) во всех выборках (от 63,0% до 75,3%, различий по группам, по сравнению с контролем, также выявлено не было,  $p > 0,05$ ). Острая сердечная недостаточность (ОСН) II функционального класса (ФК) по Killip диагностировалась значительно чаще у больных с ХБП или без нее, но со снижением СКФ при ОПП ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>: 28,4%; 18,8%; 25,0% против 6,3% ,  $p < 0,05$ . Это касалось и более высоких классов ОСН по Killip: 17,3%; 11,3%; 20,4% против 4,8%, соответственно,  $p < 0,05$ . В целом, ОСН по Killip II - IVФК, отмечалась у 30,1% - 45,4% пациентов с ОПП и ХБП. У больных без ХБП, но у которых СКФ на фоне ОПП при ИМ снизилась до 59 - 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, она развивалась в 45,7% случаев, а у пациентов без хронической дисфункции почек и сохраненной СКФ - ОСН по Killip II- IV ФК достигала лишь 16,2 %. В контроле – достоверно ниже (11,1 %), по сравнению с первой «б» и второй группами,  $p < 0,05$ . При анализе хронической сердечной недостаточности (ХСН) по Нью-Йоркской классификации (NYHA) отмечено, что к концу госпитализации на уровне II ФК она развивалась более, чем у половины всех обследованных больных (58,7% - 65,4%), и достоверно не отличалась от уровня ХСН в группе контроля,  $p > 0,05$ . ХСН III-IVФК NYHA развивалась чаще к концу госпитализации у пациентов 2б и 1б, где при ОПП СКФ была менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, по сравнению с контролем (17,3%; 12,9%; 27,8% против 4,0%),  $p < 0,05$ .

Результаты оценки ОШ развития ОСН и ХСН среди пациентов с КРС и контрольной выборкой представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Отношение шансов развития ОСН и ХСН у больных с кардиоренальным синдромом и контрольной группой

Группа / Показатель	I n=217	ОШ <sup>1</sup> 95% ДИ	Ia n=136	ОШ <sup>2</sup> 95% ДИ	Iб n=81	ОШ <sup>3</sup> 95% ДИ	III n=126
Killip II, абс. число	37	3,03 (1,36; 6,74)	14	1,69 (0,69; 4,18)	23	5,85 (2,47; 13,87)	8
Killip III-IV, абс. число	22	2,26 (0,89; 5,72)	8	1,25 (0,42; 3,71)	14	4,18 (1,53; 11,38)	6
NYHA II, абс. число	145	1,42 (0,90; 2,23)	89	1,33 (0,81; 2,20)	56	1,58 (0,87; 2,84)	74
NYHA III-IV, абс. число	26	3,30 (1,23; 8,81)	12	2,34 (0,80; 6,85)	14	5,06 (1,75; 14,65)	5

Примечание: ОШ<sup>1</sup>, ОШ<sup>2</sup>, ОШ<sup>3</sup> - отношение шансов между I, Ia, Iб и контрольной группами соответственно.

Шанс развития ОСН и ХСН достоверно возрастал при увеличении степени ОПП при инфаркте миокарда.

Результаты оценки ОШ развития ОСН и ХСН среди пациентов с РКС и контрольной выборкой представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Отношение шансов развития ОСН и ХСН у больных с ренокардиальным синдромом и контрольной группой

Группа / Показатель	II n=294	ОШ <sup>1</sup> 95% ДИ	IIa n=186	ОШ <sup>2</sup> 95% ДИ	IIб n=108	ОШ <sup>3</sup> 95% ДИ	III n=126
Killip II, абс. число	62	3,94 (1,83; 8,50)	35	3,42 (1,53; 7,65)	27	4,92 (2,13; 11,37)	8
Killip III-IV, абс. число	43	3,42 (1,42; 8,27)	21	2,55 (1,00; 6,50)	22	5,12 (1,99; 13,15)	6
NYHA II, абс. число	196	1,41 (0,96; 2,16)	121	1,31 (0,82; 2,08)	75	1,60 (0,93; 2,75)	74
NYHA III-IV, абс. число	54	5,45 (2,12; 13,97)	24	3,59 (1,33; 9,67)	30	9,31 (3,47; 25,02)	5

Примечание: ОШ<sup>1</sup>, ОШ<sup>2</sup>, ОШ<sup>3</sup> - отношение шансов между II, IIa, IIб и контрольной группами соответственно.

ОСН по Killip II класса почти в 4 раза чаще встречалась у больных с хронической дисфункцией почек. Достоверные результаты определялись как у пациентов со СКФ менее 60мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, так и с сохраненной СКФ, среди которых она развивалась почти в 3,42 - 4,92 раза чаще, по сравнению с контрольной группой, таблица 3. ОСН по Killip III-IV классов более, чем в 3 раза чаще отмечалась у всех больных с ХБП, достоверность определялась пациентами со СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> при ОПП, в группе которых она развивалась в 5 раз чаще. Таким образом, ОСН высоких классов достоверно встречалась чаще среди больных с ОПП и СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> независимо от наличия ХБП в анамнезе, в то же время, сама ХБП также увеличивала появление этого осложнения в острый период ИМ, независимо от СКФ, что существенно отягощало течение госпитального периода заболевания. ХСН по NYHA II ФК во всех группах с КРС была не более, чем в 1,6 раза чаще, чем в контроле,  $p > 0,05$ . Более тяжелое развитие ХСН - III-IV ФК по NYHA во всей II группе отмечалось в 5,5 раза чаще, по сравнению с третьей ( $p < 0,05$ ), достоверность здесь определялась независимо от скорости клубочковой фильтрации. Превышение контрольных показателей больше, чем в 9 раз достигало у больных с ХБП и ОПП при ИМ со СКФ менее 60мл/мин/1,73м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ , таблица 3.

Такая же картина наблюдалась при регистрации желудочковых нарушений ритма (ЖНР) сердца высоких градаций, где при ОПП и снижении СКФ в острый период ИМ определялись достоверно более высокие показатели, по сравнению с контролем, независимо от наличия или отсутствия ХБП,  $p < 0,05$ . ЖНР высоких градаций ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, являясь маркером электрической нестабильности миокарда [Дощицын В.Л., 1999; Шляхто Е.В. и др., 2002]. Шанс регистрации ЖНР, более чем в 2 раза возрастал у больных с КРС на фоне ОПП и сниженной СКФ (таблица 4).

Таблица 4 - Отношение шансов развития ЖНР, рецидивов ОКС, тромбозов стента и подкожных гематом у больных с КРС, по сравнению с контрольными показателями

Группы Показатель	I n=217	ОШ <sup>1</sup> 95% ДИ	Ia n=136	ОШ <sup>2</sup> 95% ДИ	Iб n=81	ОШ <sup>3</sup> 95% ДИ	III n=126
ЖНР, абс. число	44	1,63 (0,89; 3,0)	22	1,24 (0,62; 2,46)	22	2,39 (1,18; 4,85)	17
Рецидивы ОКС, абс. число	17	2,59 (0,85; 7,89)	6	1,41 (0,39; 5,11)	11	4,79 (1,47; 15,62)	4
Тромбозы стентов, абс. число	12	2,40 (0,66; 8,67)	4	1,24 (0,27; 5,66)	8	4,45 (1,16; 15,46)	3

Подкожные гематомы, абс.число	18	2,76 (0,91; 8,34)	9	2,16 (0,65; 7,20)	9	3,81 (1,13; 17,47)	4
-------------------------------	----	-------------------------	---	-------------------------	---	--------------------------	---

Примечание: ОШ<sup>1</sup>, ОШ<sup>2</sup>, ОШ<sup>3</sup> - отношение шансов между I, Ia, Ib и контрольной группами соответственно.

Рецидивы ОКС происходили достоверно чаще среди больных Ib группы, где СКФ на фоне ОПП была снижена менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, но ХБП не выявлена,  $p < 0,05$ . При сохраненной СКФ у больных с ХБП количество рецидивов ОКС достоверно не увеличивалось, по сравнению с контролем,  $p > 0,05$ . Существенно чаще происходили тромбозы стентов у больных с ОПП и сниженной СКФ в острый период ИМ, но без хронической почечной дисфункции, по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ .

ОШ возникновения ЖНР сердца, рецидивов ОКС и тромбозов стента у больных с РКС и контрольными показателями представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Отношение шансов развития ЖНР, рецидивов ОКС, тромбозов стента и подкожных гематом у больных с ренокардиальным синдромом, по сравнению с контролем

Группы Показатель	II n=294	ОШ <sup>1</sup> 95% ДИ	IIa n=186	ОШ <sup>2</sup> 95% ДИ	IIб n=108	ОШ <sup>3</sup> 95% ДИ	III n=126
ЖНР, абс. число	73	2,11 (1,19; 3,77)	39	1,70 (0,91; 3,17)	34	2,95 (1,53; 5,66)	17
Рецидивы ОКС, абс. число	21	2,35 (0,79; 6,98)	12	2,10 (0,66; 6,68)	9	2,28 (0,83; 9,27)	4
Тромбозы стентов, абс. число	13	1,90 (0,53; 8,25)	6	1,37 (0,34; 5,57)	7	2,84 (0,72; 11,27)	3
Подкожные гематомы, абс.число	28	3,21 (1,10; 6,78)	12	2,10 (0,66; 6,68)	14	4,54 (1,45; 14,25)	4

Примечание: ОШ<sup>1</sup>, ОШ<sup>2</sup>, ОШ<sup>3</sup> - отношение шансов между II, IIa, IIб и контрольной группами соответственно.

ЖНР достоверно чаще (более чем в 2 раза в сравнении с контролем) регистрировались у больных II группы в целом и у пациентов с ОПП и сниженной СКФ. Рецидивы ОКС более, чем в 2 раза чаще происходили у больных I и II групп по сравнению с III-й, однако эти изменения не носили достоверный характер. Рецидивы ОКС происходили достоверно чаще среди больных Ib группы, где СКФ на фоне ОПП была снижена менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, но ХБП не диагностирована, по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ . Тромбозы стентов, несмотря на то, что встречались чаще в 1,9 - 2,8 раза, достоверных различий с III выборкой не достигали, кроме Ib группы, где их

было в 4,5 раза больше, по сравнению с контрольными показателями, таблицы 4,5. В отечественной литературе есть данные о развитии рецидивов ИМ с частотой до 7,9%, что говорит о сохранении высокой угрозы этого осложнения [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., 2010], определенную роль здесь может играть и повреждение почек в острый период заболевания.

Постпункционные гематомы развивались достоверно больше в группах с ОПП и сниженной СКФ, по сравнению с контрольной, это различие не зависело от наличия или отсутствия ХБП,  $p < 0,05$ .

Хотя шанс их развития возрастал почти в 4 и более раза у таких больных (таблицы 4, 5), они не ухудшали тяжесть состояния пациентов и не ограничивали расширение двигательного режима. Крупных кровотечений было всего 3: одно в Ib и два - во IIb. Переливания крови в этих случаях не потребовалось.

Летальность среди всех больных составила 10,8%, при этом, возрастая в первой группе в 1,3-3,3 и во второй в 2,0-2,6 раза, по сравнению с III выборкой, что увеличивало общую летальность почти в 2 раза. В регистре «РЕКОРД» летальность составила - 13,2% [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., 2009], в регистре «GRACE» - 4,6% [Fox K.A.A. et al., 2007]. Риск летальности особенно возрастал у пациентов с ОПП и сниженной СКФ, таблицы 6, 7.

Таблица 6 - Расчет относительного риска летальности при ИМ у больных с ОПП без ХБП по отношению к контрольной группе

Группы / Показатель	I n=217	Ia n=136	Iб n=81
AP	0,12	0,07	0,19
OP	2,07	1,32	3,33
Станд. ошибка OP	0,41	0,48	0,44
Границы 95% ДИ	(0,92;4,66)	(0,52;3,37)	(1,42;7,82)

Достоверные изменения уровней летальности, по сравнению с контролем, получены у больных со сниженной СКФ при ОПП в острый период инфаркта миокарда, независимо от наличия ХБП в анамнезе.

Таблица 7 - Расчет относительного риска летальности у больных с ОПП на фоне ИМ и ХБП по отношению к контрольной группе

Группы / Показатель	II n=294	IIa n=186	IIб n=108
AP	0,13	0,11	0,15
OP	2,27	2,03	2,67
Станд. ошибка OP	0,40	0,42	0,43
Границы 95% ДИ	(1,04; 4,94)	(0,89; 4,64)	(1,14; 6,24)

Таким образом, госпитальная летальность была максимальной у пациентов с ОПП и сниженной СКФ без хронической дисфункции почек и достигала 18,5%, менее выраженной – у больных с ОПП, сниженной СКФ и ХБП (14,8%), умеренно высокой – у пациентов с ОПП, сохраненной СКФ и ХБП

(11,3%); при ОПП, сохраненной СКФ и без хронической почечной дисфункции летальность достигала 7,4%, а в контроле летальность составила 5,6%.

### Системная воспалительная реакция (СВР) при ИМ на фоне ОПП

Как известно, классической тетрадой синдрома системного воспалительного ответа является наличие лейкоцитоза, лихорадки, тахикардии и тахипноэ [Кузин М. И. и др., 2002; Bone R.C., 1992]. Были проанализированы основные показатели СВР у пациентов при поступлении, на 4-й день и при выписке из стационара (12-14 день). В первые сутки ИМ лейкоцитоз отмечался во всех группах, причем, достоверно выше в I и II выборках преимущественно за счет пациентов с ОПП и сниженной СКФ, по сравнению с контролем:  $12,78 \pm 0,18$  и  $12,96 \pm 0,17$  против  $12,14 \pm 0,15$  ( $p < 0,01$ ). Это касалось и частоты дыханий (ЧД) в минуту:  $21,93 \pm 0,76$  и  $23,12 \pm 0,42$  против  $18,60 \pm 0,90$  ( $p < 0,01$ ). Частота сердечных сокращений (ЧСС) в первые сутки была также повышена среди пациентов I и II групп, но достоверных различия с контролем были лишь у больных с ХБП.

На 4-е сутки лейкоцитоз возвращался к норме только в контроле. Во всех остальных выборках – он оставался выше нормальных значений:  $10,02 \pm 0,17$  и  $10,74 \pm 0,13$  против  $8,68 \pm 0,20$  ( $p < 0,01$ ). В крупном исследовании CARDINAL было показано, что высокий лейкоцитоз связан с более тяжелым течением ИМ, большими его размерами, передней локализацией, с более высоким подъемом сегмента ST [Patel M.R., 2005]. ЧД не приходила к норме у основной массы больных, кроме Ia выборки контроля, а ЧСС выявлена существенно выше у больных с ХБП против контрольной выборки ( $p < 0,01$ ).

К моменту выписки из стационара, независимо от СКФ, лейкоциты снижались до нормальных показателей, но тем не менее, оставались достоверно выше у пациентов с ОПП и сниженной СКФ и/или ХБП. ЧД и ЧСС, в целом, приходили к нормальному уровню, оставаясь достоверно выше у больных с ОПП и ХБП против контроля ( $p < 0,01$ ), Вклад коморбидных состояний при ИМ в развитие лейкоцитоза отмечают в литературе и другие авторы [Качковский М.А., Рагозина Е.Ю., 2013]. Это также демонстрировало более пролонгированную СВР у этой категории пациентов.

Среди пациентов первой выборки в 74,7% (162 человека) случаев, во второй - 78,3% (278 человек) и в 76,2% (96 больных) третьей в течение трех - четырех дней регистрировался подъем температуры до  $37,1-37,9^\circ\text{C}$ .

Конечно, тахипноэ и тахикардия у таких больных могли быть обусловлены в том числе и другими причинами: легочным застоем, активацией симпатической системы. Однако при исследовании биохимических и иммунологических показателей у больных КВС и РКС были получены следующие результаты, таблицы 8,9.

Таблица 8 - Биохимические и иммунологические показатели у больных с кардиоренальным синдромом

Группа	I (всего)	Ia	Iб	III
--------	-----------	----	----	-----

Показатель	n=81	n =40	n = 41	n = 30
Цистатин С, нг/мл (450-850)	895±41 **	759±27 <sup>1</sup>	1032±72 **	721±24
Липокалин-2, нг/мл (23-80)	141,7±5,3 **	118,1±6,4 <sup>1</sup>	164,7±9,7 **	103,4±5,7
ЭФР, пг/мл (0-200)	1071±48	886±69	1256±63 *	994±48
Интерлейкин 6, пг/мл (5-12)	42,21±1,62	39,78±2,05	44,59±2,45 *	36,58±2,33
МНГ, пг/мл (до 100)	917±29	864±42	969±41	815±45

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , по сравнению с контролем; \*\* -  $p < 0,01$ , по сравнению с контролем; <sup>1</sup> -  $p < 0,01$  между Ia и Ib группами.

Цистатин С, являющийся маркером функции почек и коррелирующий со СКФ, достоверно увеличивался у пациентов Ib и IIb выборках, определяя значимые различия в первой и второй группах в целом, по сравнению, с контролем,  $p < 0,01$ . В Ia и IIb выборках функция почек существенно не страдала, и этот показатель значимо не отличался от контроля,  $p > 0,05$ .

Липокалин-2, являющийся маркером раннего острого тубулярного повреждения почек, увеличивался во всех группах пациентов. Среди больных первой выборки в целом, изменения были достоверно выше, по сравнению с контролем, кроме Ia выборки. Это происходило, в основном, за счет больных с ОПШ и СКФ менее 60мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Что касается цитокинов, то соответственно, как участники воспалительной реакции и показатели иммунного ответа, ЭФР и ИЛ - 6 претерпевали бурный всплеск. Особенно это касалось ЭФР у пациентов со сниженной СКФ на фоне ОПШ, а также с ХБП независимо от СКФ на фоне ОПШ (таблицы 8,9). ИЛ-6 более, чем в три раза повысился, по сравнению с нормой во всех группах, имея более высокие пики в первой «б» и второй выборках (за счет второй «б»), по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ . Следует отметить, что эти изменения выявлялись уже в первые сутки развития ИМ.

Таблица 9 - Биохимические и иммунологические показатели у больных с ренокардиальным синдромом

Группа Показатель	II всего n=80	IIa n =40	IIб n = 40	III n = 30
Цистатин С, нг/мл (450 -850)	1059±37 **	887±29 ** <sup>1</sup>	1243±77 **	721±24
Липокалин-2, нг/мл (23-80)	160,6±6,5 **	127,4±8,0 * <sup>1</sup>	193,7±10,0 **	103,4±5,7
ЭФР, пг/мл (0-200)	1786±66 **	1613±55 **	1960±85 **	994±48

Интерлейкин-6, пг/мл(5-12)	43,35±1,80 *	40,48±2,35	46,21±2,56 *	36,58±2,33
МНГ, пг/мл (до 100)	978±28	886±44	1069±40 *	815±45

Примечание: \*-  $p < 0,05$ , по сравнению с контролем; \*\* -  $p < 0,01$ , по сравнению с контролем; <sup>1</sup> -  $p < 0,01$  между Па и Пб группами.

При ИМ, повреждении почек, нарушении их фильтрации и реабсорбции, особенно, в условиях пониженной клубочковой фильтрации, повышения давления в камерах сердца и, соответственно, растяжения этих камер, происходит усиление выработки МНГ, который повышался во всех группах по сравнению с нормой более, чем в 8-9 раз. Однако, достоверные различия были получены только у больных Пб, где при ОПП СКФ была меньше 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и III выборками,  $p < 0,05$ .

Дополнительный импульс воспалительной реакции при повреждении почек при ИМ представлен и динамикой показателей такого известного мощного индуктора воспалительной реакции – СРБ, являющегося и инициатором острофазового ответа, таблицы 10, 11.

Таблица 10 - Динамика показателей СРБ у пациентов с кардиоренальным синдромом

Группы Показатель	I (всего) n=144	Ia n=80	Iб n=64	III n=80
СРБ, мг/л (0-5), 1сутки	46,50±1,91 **	38,34±2,15 * <sup>1</sup>	54,70±2,89 **	30,41±2,17
СРБ, мг/л (0-5), 4сутки	33,02±1,17 **	27,90±1,57 ** <sup>1</sup>	38,29±1,63 **	19,95±1,45
СРБ, мг/л (0-5), 12-14 сутки	22,75±1,88 **	12,70±2,05 <sup>1</sup>	32,80±3,12 **	12,09±1,01

Примечание: \*\* -  $p < 0,01$ , по сравнению с контролем; \* -  $p < 0,05$ , по сравнению с контролем; <sup>1</sup> -  $p < 0,01$  между Ia и Iб группами.

Выраженный всплеск этого показателя в первые сутки заболевания во всех исследуемых выборках, со значительным преобладанием в группах с ОПП по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ), таблицы 11,12.

К 4-м суткам заболевания происходило умеренное снижение значений СРБ во всех группах, однако оставались существенные различия между группами с ОПП контролем,  $p < 0,01$ .

Таблица 11 - Динамика показателей СРБ у пациентов с ренокардиальным синдромом

Группы Показатель	II всего n=160	IIa n=80	IIб n=80	III n=80
СРБ, 1сутки, мг/л (0-5)	53,70±1,98 **	40,26±2,53 ** <sup>1</sup>	67,19±2,89 **	30,41±2,17

СРБ, 4сутки, мг/л (0-5)	36,45±1,87 **	34,45±2,61 **	38,67±2,48 **	19,95±1,45
СРБ, 12-14 сутки, мг/л (0-5)	28,42±1,44 **	22,73±1,74 ** <sup>1</sup>	34,09±2,18 **	12,09±1,01

Примечание: \*-  $p < 0,05$ , по сравнению с контролем;

\*\* -  $p < 0,01$ , по сравнению с контролем;

<sup>1</sup> -  $p < 0,01$  между IIа и IIб группами.

К моменту выписки из стационара достоверно выше оставались показатели СРБ у всех больных с ОПП по сравнению с третьей, что могло демонстрировать продолжающееся воспаление, поддерживаемое повреждением почек. В литературе развитие СВР, при ИМ отмечают и ряд других авторов [Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., 2012; Liaudet L., Rosenblatt-Velin N., 2013; Rodondi N. et al., 2010], без оценки вклада почечной дисфункции.

Проведен однофакторный регрессионный анализ между маркерами воспаления, повреждения, цитокинами, МНГ и летальностью (таблицы 12,13), в результате которого были выявлены предикторы развития смертельного исхода у пациентов с повреждением почек при ИМ.

Таблица 12 - Коэффициент ранговой корреляции Спирмена у больных с КРС

Группы Показатель	I n=81	Ia n=40	Iб n=41	III n=30
СРБ	0,58**	0,59**	0,40*	0,64**
Цистатин С	0,69**	0,55**	0,71**	0,38*
Липокалин- 2	0,66**	0,55**	0,76**	0,44**
Интерлейкин-6	0,31**	0,26	0,54**	0,52**
ЭФР	0,39**	0,44*	0,48**	0,62**
МНГ	0,48**	0,46**	0,49**	0,48**

Примечание: \*\* -  $p < 0,01$  (t-критерий Стьюдента); \* -  $p < 0,05$  (t-критерий Стьюдента).

Так у больных с КРС цитокины, СРБ, маркеры повреждения почек имели, в основном, связь с летальностью в стационаре средней силы, хотя была и более сильная. Изменения со всеми показателями носили достоверный характер.

Таблица 13 - Коэффициент ранговой корреляции Спирмена у больных с РКС

Группы Показатель	II n=81	IIa n=40	IIб n=41	III n=30
СРБ	0,57**	0,58**	0,50**	0,64**
Цистатин С	0,71**	0,70**	0,73**	0,38*

Липокалин 2	0,70**	0,65**	0,75**	0,44**
Интерлейкин6	0,44*	0,38*	0,50**	0,52**
ЭФР	0,71**	0,67**	0,74**	0,62**
МНГ	0,66**	0,67**	0,64**	0,48**

Примечание: \*\* -  $p < 0,01$  (t-критерий Стьюдента); \* -  $p < 0,05$  (t-критерий Стьюдента).

Используя шкалу Чертока, выявлялось, что представленная в таблице 13 связь исследуемых показателей с летальностью у больных с РКС была более сильной, чем у пациентов с КРС, изменения также были достоверны.

#### **Клинико-лабораторные данные больных, умерших в стационаре**

Среди обследованных 637 пациентов в стационарном периоде умерло 69 человек. 76,1% (53 больных) из них – в первые 5 суток пребывания в стационаре. В целом, причины смерти распределились следующим образом: от острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) Killip III-IV классов умерло 47 человек (68,1%), от рецидива ИМ – 9 (13,0%), 11 пациентов (15,9%) погибли от тромбэмболии ветвей легочной артерии (ТЭВЛА) и у 2 больных (3,0%) причиной смерти стал разрыв миокарда, рисунок 1.

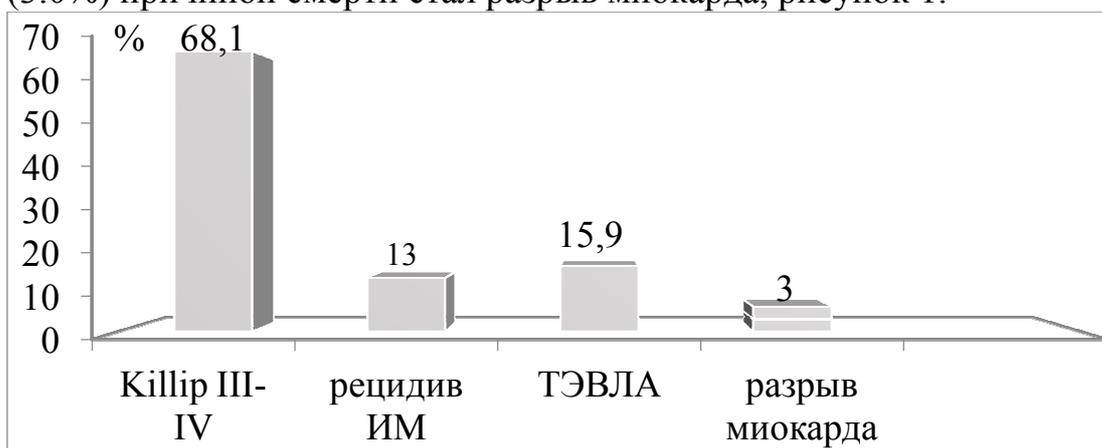


Рисунок 1 - Основные причины смерти.

Основной причиной смерти, как видно из рисунка 12, явилась ОЛЖН III-IV класса по Killip, которая развилась на фоне ИМ и могла сопровождаться вторичной фибрилляцией желудочков. ОЛЖН высоких классов нередко присутствовала и при рецидиве ИМ, ТЭВЛА, разрыве миокарда, что, на самом деле, увеличивало ее количество. На второе место вышла ТЭВЛА, которая случалась и в более поздний период госпитализации, нередко сопровождаясь ЖНР высоких градаций. Рецидивы ИМ занимали третье место. Разрывы миокарда в стационаре встречались редко – 3%.

Оценивая группу умерших пациентов, в целом, было выявлено, что более старший возраст ( $p < 0,05$ ) и преобладание мужчин ( $p < 0,01$ ) отмечалось среди умерших пациентов, по сравнению с выжившими. Хотя количество курильщиков среди умерших больных в 1,3 раза превышало количество выживших, достоверных изменений получено не было (34,8% против 25,5%),  $p > 0,05$ . СД (44,9% против 28,3%) и повторный ИМ (55,1% против 26,6%) достоверно чаще

присутствовали среди умерших. ГБ, в подавляющем большинстве, выявлена у всех обследованных больных, поэтому различий по выборкам не обнаружено,  $p > 0,05$ . С учетом проведенного анализа отношения шансов при 95% ДИ предикторами летального исхода можно было считать у пациентов с ИМ и повреждением почек в остром периоде заболевания: пол, возраст, сахарный диабет и инфаркт миокарда в анамнезе.

ХБП имели больше половины погибших больных, но достоверных различий, по сравнению с выжившими, получено не было: 52,1% против 45,4%,  $p > 0,05$ , таблица 15.

Таблица 14 - Сравнительная характеристика умерших и выживших по наличию ХБП и/или ОПП

Группы Показатель	Умершие n = 69	Живые n = 568	t/(p)	ОШ 95% ДИ
ХБП, n, %	37 (53,6)	257 (45,2)	1,32 ( $p > 0,05$ )	1,40 (0,85;2,31)
СКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , n, %	31 (44,9)	158 (27,8)	2,73 ( $p < 0,01$ )	2,18 (1,27;3,52)
СКФ свыше 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> без контроля, n, %	31 (44,9)	291 (51,2)	0,99 ( $p > 0,05$ )	0,78 (0,47;1,2)
СКФ свыше 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> с контролем, n, %	38 (55,1%)	410 (72,2%)	2,73 ( $p < 0,01$ )	2,18 (1,27;3,52)

Примечание: критическое значение t-критерия Стьюдента = 1.972, при уровне значимости  $\alpha = 0,05$ .

Лейкоцитоз в первые сутки среди умерших достоверно преобладал, по сравнению с выборкой выживших ( $14,40 \pm 0,41 \times 10^9/\text{л}$  против  $12,42 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ ),  $p < 0,01$ . ЧД превышала в группе умерших, по сравнению с выжившими ( $23,19 \pm 0,80$  против  $21,30 \pm 0,31$ ),  $p < 0,05$ . А вот ЧСС, достоверных различий с выжившими не достигала ( $93,60 \pm 2,80$  против  $91,58 \pm 0,76$ ),  $p > 0,05$ .

К 4-м суткам наблюдения умерло 68,1% (47 человек) из всех летальных исходов в стационаре. Ситуация по исследуемым показателям несколько изменилась. Лейкоцитоз в группе выживших пациентов в этот период уменьшался, а в группе умерших больных, наоборот, возрос (  $16,20 \pm 1,16 \times 10^9/\text{л}$  против  $10,20 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$ ),  $p < 0,01$ . ЧД в выборке выживших подходила ближе к норме и значимо отличалась от группы умерших ( $22,26 \pm 1,16$  против  $19,01 \pm 0,24$ ),  $p > 0,01$ . ЧСС у погибших была выше нормальных значений ( $91,56 \pm 4,71$  против  $83,20 \pm 0,76$ ),  $p > 0,05$ . Это говорило о продолжении усиления СВР на фоне ОПП.

Анализ полученных биохимических и иммунологических показателей в 2-х группах представлен в таблице 15.

Таблица 15 - Биохимические и иммунологические показатели умерших и выживших пациентов

Группа / Показатель	Умершие n = 22	Выжившие n = 169	p
Цистатин С, нг/мл (450 -850)	1248±91	872±19	p<0,01
Липокалин-2, нг/мл (23-80)	180,8±8,5	127,2±4,2	p<0,01
ЭФР, пг/мл (0-200)	1798±96	1187±25	p<0,01
Интерлейкин-6, пг/мл (5-12)	57,36±4,17	39,20±2,13	p<0,01
МНГ, пг/мл (до 100)	1340±73	844±28	p<0,01

Цистатин С, липокалин-2 существенно повышались у умерших больных, p<0,01. Бурно реагировали цитокины: превышая норму в 3-9 раз, тем не менее, у оставшихся в живых их показатели были ниже, p<0,01. Значения МНГ в обеих группах значимо различались и были достоверно выше нормального уровня, p<0,01.

Сравнительная характеристика показателей СРБ (как маркера воспаления) в 2-х группах, представлена в таблице 16.

Таблица 16 - Сравнительная характеристика СРБ в динамике среди умерших и выживших пациентов

Группа / Показатель	n	Умершие	n	Выжившие	p
СРБ, 1 сутки, мг/л (0-5)	69	76,14 ±3,18	315	39,80±1,20	p<0,01
СРБ, 4 сутки, мг/л (0-5)	22	55,61±4,28	315	28,09±0,81	p<0,01

В первые сутки ИМ показатели СРБ в обеих группах значительно повышались, по сравнению с нормальными значениями, тем не менее, в выборке умерших были достоверно большие цифры СРБ, по сравнению с выжившими пациентами, p<0,01. К 4-м суткам происходило снижение показателей СРБ, но значения оставались высокими, по сравнению с нормой и сохранялась та же закономерность: среди умерших цифры СРБ были существенно выше, по сравнению с пациентами, оставшимися в живых, p<0,01.

Были проанализированы 53 патолого-анатомических протокола вскрытий умерших пациентов. Это составило 76,8% от всех летальных исходов. В остальных 16 случаях (23,2%) патолого-анатомических аутопсий не производилось по различным причинам, но связанным с заявлением – отказом родственников от секционного исследования. Проведено сопоставление клинико-лабораторных данных с морфологическими изменениями в ткани почек. Хроническое повреждение почек (ХПП) и острое канальцевое повреждение (ОКП), возникающее при ОПН на фоне ИМ, были представлены различными

степенями. При 1 степени ХПП изменения еще не могли давать клинические проявления и не выявлялись при УЗИ. У данных пациентов они могли быть связаны, в том числе, с ИБС или ГБ. При 2-3 степени ХПП изменения обнаруживались при ультразвуковом исследовании почек и могли давать или давали клинические проявления. У всех умерших пациентов с ХБП, подвергшихся патолого-анатомическому вскрытию, были обнаружены ХПП, соответствующие 2-3 степени. При 1 степени ОКП носило минимальную степень повреждения эпителия канальцев и клинически себя не проявляло. При 2 (умеренное) и особенно 3 степени (тяжелое) ОКП могло давать или давало клинические проявления. Полученные морфологические результаты поражения почек при ИМ у погибших больных представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Морфологическая характеристика поражения почек у больных с инфарктом миокарда

Группы / Показатель	ИМ +ХБП n=26	ИМ без ХБП n=27	p	ОШ при 95%ДИ
ОКП 1 степени, n, (%)	14 (53,8)	22 (81,5)	p<0,05	-
ОКП 2-3 степени, n, (%)	12 (46,2)	5 (18,5)	p<0,05	3,77 (1,09;13,03)

ОКП 1 степени существенно доминировало в группе ИМ без ХБП и превышало 80% случаев. Шанс найти при морфологическом исследовании ОКП 2-3 степени в группе умерших с ХБП в анамнезе был почти в 4 раза выше, чем в группе без дисфункции почек в анамнезе, p<0,05.

Морфологические изменения относительно клинических групп представлены на рисунке 2.

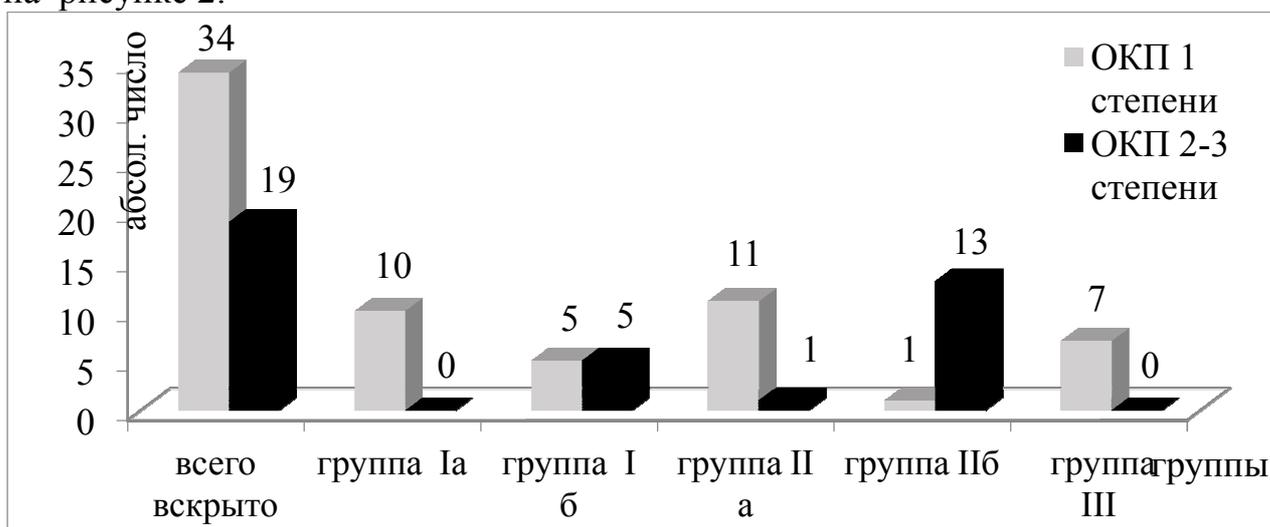


Рисунок 2 - Распределение ОКП по группам при морфологическом исследовании.

Всего ОКП 2-3 степени при морфологическом исследовании выявлено у 19 умерших (35,9% от всех секционных исследований). Соответственно, преобладало ОКП 1 степени, которое обнаружено у 34 умерших (64,1%). Преимущественно ОКП 2-3 степени обнаруживалось у погибших со сниженной

СКФ при ОПП от 50% до 92,9%. Если взять всех умерших со СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, то ОКП 2-3 степени было в 75% случаев, против 3,4%, у которых СКФ была сохранена,  $p < 0,01$ . ОР составил 21,75, ОШ 84 (9,32;756,81) при 95% ДИ,  $p < 0,01$ . Такие же существенные различия выявлены и при сравнении ОКП 1 степени между этими группами (25,0% против 96,6%),  $p < 0,01$ . Таким образом, СКФ от 60 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> при ОПП и ХБП у больных с ИМ являлись предиктором развития выраженного ОКП.

### **Отдаленные результаты течения ишемической болезни сердца после перенесенного инфаркта миокарда и повреждения почек**

Всего стала доступной информация о судьбе 411 (72,4%) больных из 568 выписанных из стационара. Судьба 157 пациентов осталась невыясненной (сменили место жительства, не брали телефонную трубку, поменялся или был неверно указан в истории болезни номер телефона). Длительность наблюдения составила 2 года. За этот период у 50 (12,2%) больных развился ОКС, с которым они госпитализировались в различные стационары города. У 36 человек (8,8%) из этого количества диагностирован инфаркт миокарда. Повторный ИМ на второй год среди наблюдаемых больных развивался достоверно реже, чем в первый,  $p < 0,01$ . Что касается декомпенсации ХСН, которая приводила к госпитализации пациентов, то она прогрессивно увеличивалась ко второму году наблюдения: 2,2% против 8,1% ( $p < 0,01$ ), составив в целом 9,7% за весь период. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) произошло у 1,7% пациентов. Если суммировать неблагоприятные исходы: ИМ + декомпенсация ХСН+ОНМК, то таких больных в первый год оказалось 40 (9,7%), во второй 43 (11,2%), всего 83 (20,2%), рисунок 3.

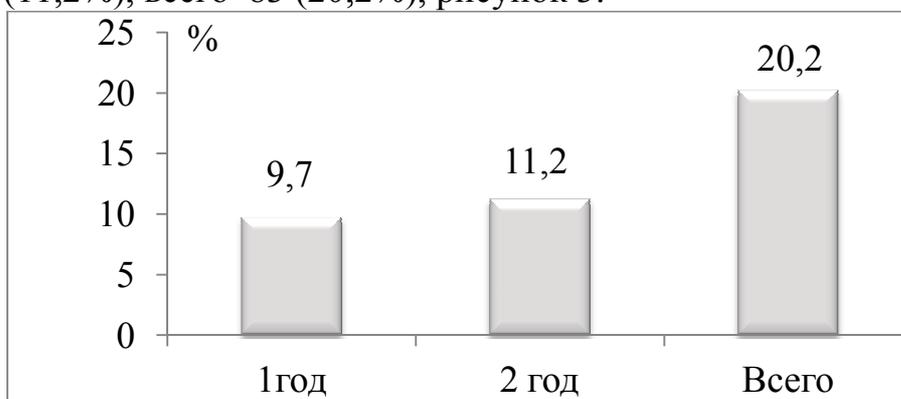


Рисунок 3 - Суммарная характеристика неблагоприятных событий постгоспитального периода.

В целом, таких неблагоприятных исходов в первый и во второй годы наблюдения было практически одинаково, различаясь в причинах. За 2 года у каждого пятого пациента возникало неблагоприятное событие. В первый год достоверно больше выявлено случаев ОКС у больных со снижением СКФ при ОПП ( $p < 0,05$ ), по сравнению с третьей выборкой, таблица 18.

Таблица 18 - Неблагоприятные события у пациентов в течение года после выписки по группам

Группа / Показатель	Ia n=69	Iб n=63	IIa n=97	IIб n=88	III n=94
Повторный ОКС, n, (%)	6(8,7)	10(15,9) *	7(7,2)	11(12,8)*	4(4,3)
В т.ч. повторный ИМ, n, (%)	4(5,8)	9(14,3) *	5(5,2)	8(9,1)	3(3,2)
Декомпенсация ХСН, n (%)	-	2(3,2)	2(2,1)	5(5,7)	-
ОНМК, n (%)	-	2(3,2)	-	-	-

Примечание: \*-  $p < 0,05$ , по сравнению с контролем.

Госпитализации, связанные с декомпенсацией ХСН, отмечались у пациентов первой «б», второй «а», второй «б» групп. В третьей выборке и первой «а» их обнаружено не было.

Во второй год у находящихся под наблюдением больных регистрировались неблагоприятные события, представленные в таблице 19.

Таблица 19 - Неблагоприятные события у пациентов в течение второго года после выписки по группам

Группа / Показатель	Ia n=67	Iб n=57	IIa n=91	IIб n=77	III n=91
Повторный ОКС, n, (%)	1(1,5)	2(3,5)	3(3,3)	5(6,5)	1(1,1)
В т.ч. повторный ИМ, n, (%)	-	1(1,8)	2(2,2)	4(5,2)	-
Декомпенсация ХСН, n, (%)	4(6,0)	6(10,5)	8(8,8)	10(13,0) *	3(3,3)
ОНМК, n, (%)	-	-	2(2,2)	3(3,9)	-

Примечание: \*-  $p < 0,05$ , по сравнению с контролем.

Госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в этот период продолжали расти. Значительно выше контроля данный параметр был у пациентов со сниженной СКФ при ОПП и ХБП в индексную госпитализацию,  $p < 0,05$ . В других выборках достоверных различий с контролем не было, однако декомпенсация ХСН, потребовавшая госпитализации, отмечена в 1,8-2,7 раза чаще, по сравнению с третьей группой. Увеличение неблагоприятных исходов (как ближайших так и отдаленных) и летальности при ОКС и ОПП отмечают и другие авторы [Смирнов А.В. и др., 2015; Roy A.K. et al., 2013].

Удалось исследовать СКФ по амбулаторным картам, выпискам из других стационаров или пригласить в ГБУ «СПбНИИ СП им И.И. Джанелидзе» для лабораторного исследования 266 пациентов в первый год наблюдения (не ранее, чем через 3 месяца после выписки) и 218 во второй, таблица 20.

Таблица 20 - Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> после перенесенного инфаркта миокарда

Группа Показатель	Ia n=52	Iб n=43	IIa n=68	IIб n=56	III n=47	Всего n=266
СКФ 59-30 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , в 1 год, n, (%)	4 (7,7)	18 (41,9) ** <sup>1</sup>	11 (16,2)	42 (75,0) **	3 (6,4)	78 (29,3)
Группа Показатель	Ia n=44	Iб n=38	IIa n=52	IIб n=43	III n=41	Всего n=218
Вновь выявл. СКФ 59-30 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , во 2 год, n, (%)	2 (4,5)	4 (10,5)	6 (11,5)	3 (7,0)	1 (2,4)	16 (7,3)
Группа Показатель	Ia n=52	Iб n=43	IIa n=68	IIб n=56	III n=47	Всего n=266
СКФ 59-30 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , всего за 2 года, n, (%)	6 (11,5)	22 (51,2) ** <sup>1</sup>	17 (25,0) *	45 (80,4) **	4 (8,5)	94 (35,3)

Примечание: \*- p<0,05 по сравнению с контролем;

\*\* - p<0,01 по сравнению с контролем;

<sup>1</sup> - p<0,01 между первой «б» и второй «б» группами.

В первый год среди обследованных пациентов всего выявлено 29,3% случаев снижения СКФ от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Достоверно выше таких больных было в Iб и во IIб выборках по сравнению с контролем. Во второй год наблюдения происходило значительно меньше выявление таких больных, по сравнению с первым годом, p<0,01. В целом за весь постгоспитальный период СКФ от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> снизилась у 35,3% пациентов.

Из наблюдаемых больных гемодиализ никому не проводился. В стационаре умерло 69 человек, еще 39 (9,5%) – в течение 1-24 месяцев после выписки. Всего погибли 108 пациентов (17,0 %) в период от 0 до 2 х лет. Анализ летальности представлен в таблице 21.

Таблица 21 - Характеристика смертельных исходов в течение 2х лет после выписки

Годы Показатель	Первый год, n=411	Второй год, n=383	Всего за 2 года, n=411	ОШ при 95% ДИ
Смерть от всех причин, n,(%)	28(6,8)	11(2,9) *	39(9,5)	2,5 (1,21;5,04)
В т.ч. кардиал. смерть, n, (%)	26(6,3)	9(2,3) **	34(8,3)	2,8 (1,30;6,10)
ВКС, n,(%)	12(2,9)	2(0,5) **	14(3,4)	5,7 (1,27;25,77)

Примечание: \*- p<0,05 между первым и вторым годом наблюдения;

\*\* - p<0,01 между первым и вторым годом наблюдения.

В первый год умерло 6,8%, что было достоверно больше, по сравнению со вторым,  $p < 0,05$ . Шанс умереть на второй год от всех причин уменьшался в 2,5 раза, по сравнению с первым годом ( $p < 0,05$ ). 0,5% случаев смерти были от ОНМК в первый год наблюдения и 0,5% случая от онкологического заболевания на следующий. На второй год кардиальная летальность также существенно уменьшалась ( $p < 0,01$ ) и ОШ составило 2,8, т.е. происходило уменьшение кардиальной летальности почти в 3 раза. Внезапная кардиальная смерть в первый год происходила в 5,7 раза чаще, чем во второй,  $p < 0,01$ . Наиболее высокая отдаленная летальность отмечалась у больных с ОПП, сниженной СКФ в индексную госпитализацию и присутствовала ХБП, рисунок 4. Изменения носили достоверный характер, по сравнению с контролем, как в первый год наблюдения, так и за 2 года в целом.

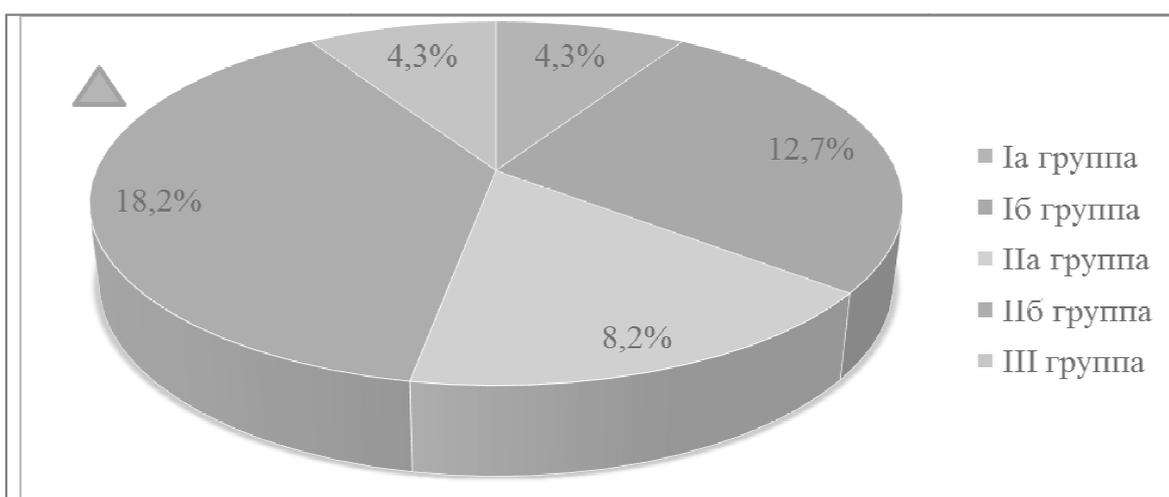


Рисунок 4 - Летальность после выписки из стационара от всех причин за 2 года. ▲ достоверность различий, по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ).

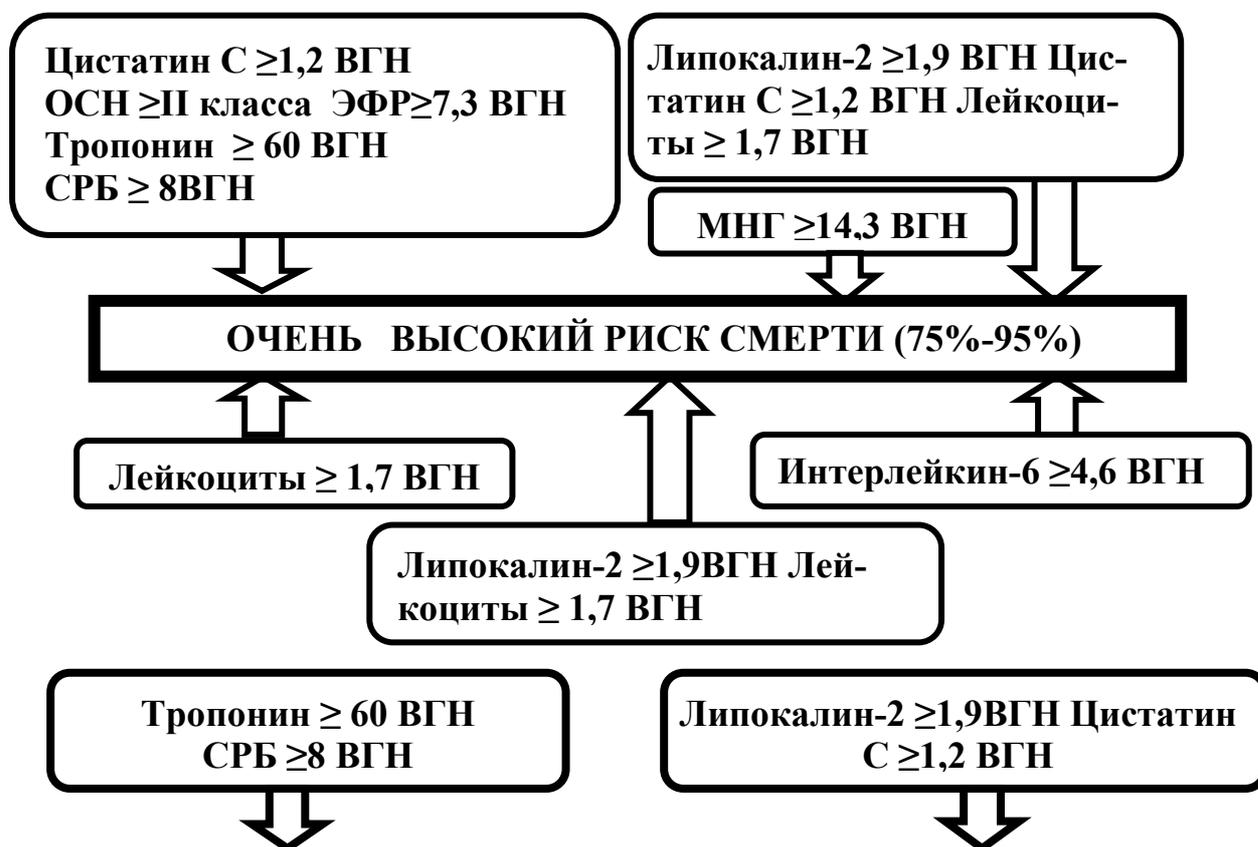
Во всей наблюдаемой выборке за весь период после выписки из стационара летальность составила 9,5%. Если сравнивать летальность за 2 года среди всех пациентов с сохраненной СКФ в остром периоде ИМ (включая третью выборку) выявлено, что среди больных со СКФ не ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> она была 5,8%, а среди пациентов со СКФ от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> - 15,9%. ОШ 3,09 при 95% ДИ (1,56; 6,09). ХБП увеличивала отдаленную летальность в первый и второй год после выписки почти в 2 раза по сравнению с пациентами без ХБП в индексную госпитализацию, но изменения не носили достоверный характер,  $p > 0,05$ . Зато за 2 года в этих выборках обнаруживалось ее достоверное увеличение среди больных с ХБП в 2,1 раза, по сравнению таковой среди пациентов без ХБП, включая контроль. Высокая летальность при ОПП отмечается в литературе и другими авторами [Смирнов А.В. и др., 2015; Mackenzi et al., 2013]. Также это согласуется с литературными данными об отягощении течения ИБС и ОКС при ХБП [Шестакова М.В., Дедов И.И., 2009; Coresh J. et al., 2003; Bhatt D.L. et al., 2004; Das M. et al., 2006].

При составлении кривых выживаемости Каплана-Майера – наименьшая выживаемость оказалась во второй «б» выборке, где у больных с ХБП при

ОПП СКФ в острый период ИМ снижалась до 59-30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и составила 81,8%, p<0,05.

### Расчет краткосрочного и долгосрочного прогнозов у пациентов с ИМ, ассоциированным с повреждением почек

Моделирование риска смерти проводилось с помощью многофакторного анализа – деревьев решений для оптимизации путей подхода к диагностике и лечению этой коморбидной патологии. В результате были составлены модели, которые объединили в 2 таблицы рисков развития смертельных исходов в стационаре и в отдаленный период у больных с ИМ и ОПП. Модели проверялись ROC анализом путем построения ROC кривых. Чувствительность моделей прогноза на стационарном этапе составляла от 85,1% до 98,0%, специфичность от 87,6% до 98,4%, эффективность – 90,9% - 92,8%, прогностическая ценность положительного результата - 76,9% - 95,3%, а отрицательного 94,2% - 99,1%. AuROC составили от 0,93 до 0,97. Для отдаленного периода модели прогноза также имели высокие показатели: так чувствительность колебалась от 67,6% до 95,1%, специфичность от 75,0% до 92,3%, эффективность - 79,5% - 88,5%, прогностическая ценность положительного результата - 68,3% - 87,7%, а отрицательного - 77,8% - 95,8%. AuROC 0,85 – 0,89. В связи с тем, что в разных клинических лабораториях существуют свои «отработанные» нормы, для оптимизации применения рекомендуемого алгоритма определения маркеров отрицательного прогноза у больных с ИМ и ОПП, значения лабораторных параметров было решено перевести в части от верхней границы нормы (ВГН) конкретной лаборатории, рисунки 5,6.



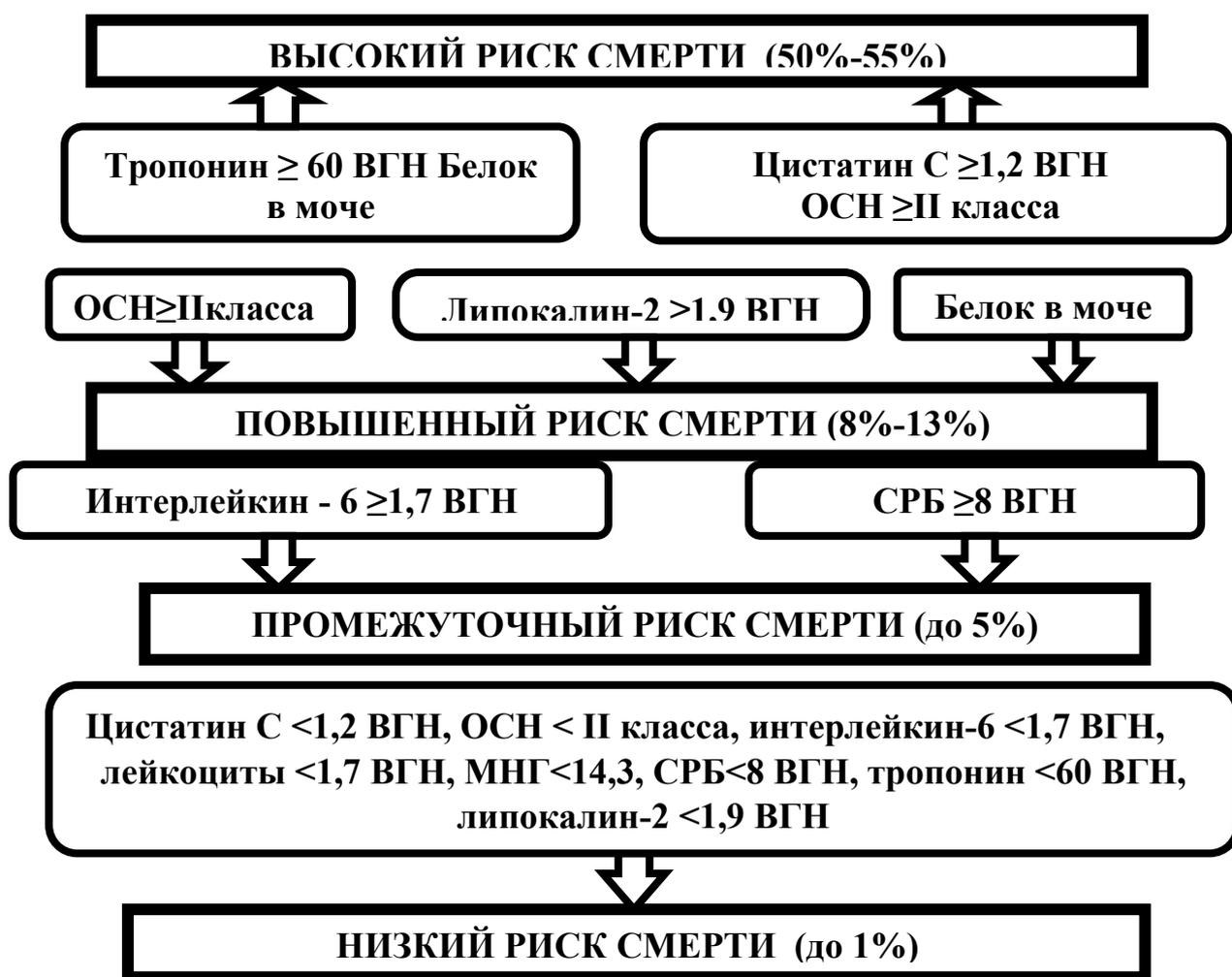


Рисунок 5 - Расчет риска неблагоприятного исхода в стационаре.

Повышения исследуемых показателей были взаимосвязаны и при высоком риске достигали больших значений. Тем не менее, оставались «серые зоны», где риск колебался в зависимости от локализации параметра: так на стационарном этапе между очень высоким и высоким (при 56%-74%), повышенным и высоким (при 14%-49%), промежуточным и повышенным (при 6%-7%), рисунок. А для постгоспитального этапа - между очень высоким и достаточно высоким (при 54%-74%), высоким и достаточно высоким (при 36%-49%), повышенным и высоким (при 14%-24%), низким и повышенным (при 2%-7%), рисунок 6.

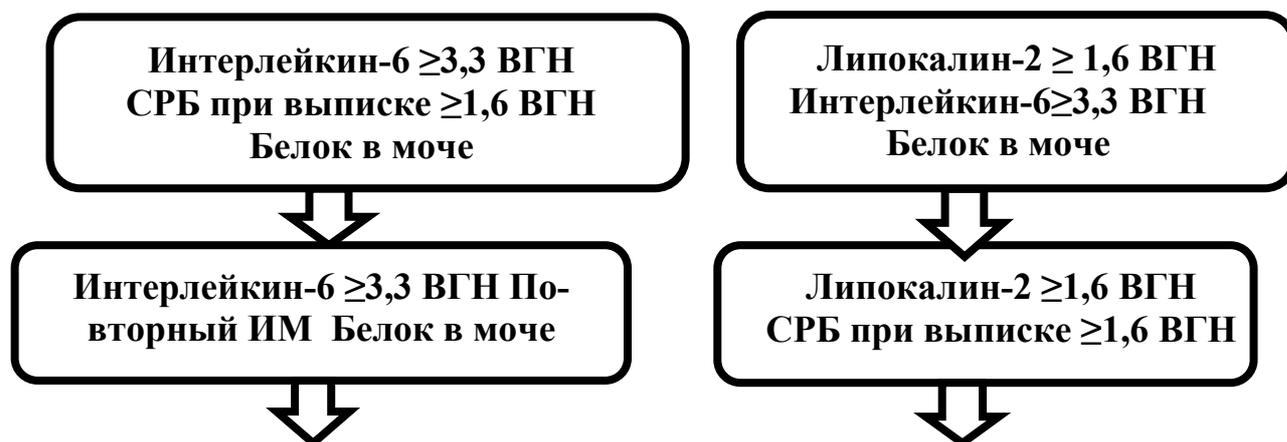




Рисунок 6 - Расчет неблагоприятного отдаленного прогноза.

## Заключение

Проведенное исследование показало, что наличие коморбидной патологии отягощает клиническое течение и прогноз как ИМ, так и постинфарктный период. В эти периоды происходит увеличение количества сердечно-сосудистых осложнений и летальность. Факторы патогенеза кардиоренальных взаимоотношений при ОКС (в том числе при ИМ) и дисфункции почек, такие как снижение почечного кровотока, ухудшение интратенальной ауторегуляции гломерулярного кровотока, вазоконстрикция интратенальных артерий, увеличение почечного венозного давления, снижение величины кровотока в почечных артериях вследствие их атеросклероза и снижения насосной функции сердца, а также активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, СВР, оксидативный стресс, снижение продукции оксида азота [Смирнов А.В. и др., 2015] приводят к серьезным последствиям этого патологического континуума, прервать который можно, зная подходы диагностики и лечения, начиная, как можно более, с ранних этапов. В результате данной работы достигнута поставленная цель и решены задачи исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Сочетание инфаркта миокарда и острого повреждения почек обуславливает утяжеление госпитального периода течения сердечно-сосудистой патологии. Самые неблагоприятные варианты течения острого периода инфаркта миокарда наблюдаются у пациентов с ОПП и скоростью клубочковой фильтрации от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, независимо от наличия в анамнезе ХБП.

2. У пациентов без хронической болезни почек, но с их острым повреждением при инфаркте миокарда в клинической картине госпитального периода, помимо увеличения частоты случаев острой сердечной недостаточности, достоверно преобладают рецидивы острого коронарного синдрома и тромбозы стентов.

3. Стационарный период инфаркта миокарда, ассоциированного с хронической болезнью почек, протекает более тяжело по сравнению с клиническим периодом ИМ без хронической почечной дисфункции за счет более выраженного развития острого повреждения почек.

4. У больных с хронической болезнью почек в анамнезе со снижением СКФ в острый период инфаркта миокарда на фоне ОПП на первое место выходят случаи проявления как острой, так и хронической сердечной недостаточности высоких функциональных классов.

5. У больных с острым повреждением почек при инфаркте миокарда выявлено увеличение летальности в стационаре в 1,3-3,3 раза по сравнению с пациентами без клинических признаков ОПП. Снижение СКФ в дополнение к ранним маркерам острого почечного повреждения ухудшает исходы инфаркта миокарда.

6. Хроническая болезнь почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> могут являться предикторами развития выраженного повреждения канальцев почек в острый период инфаркта миокарда, при этом ОКП высоких степеней обнаруживается почти в 2 раза чаще на фоне имеющихся хронических изменений в почках и практически в 22 раза чаще при ОПП со СКФ от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

7. В основе ухудшения течения инфаркта миокарда при остром повреждении почек лежит активация системной воспалительной реакции, являющаяся патогенетическим базисом острого коронарного синдрома, усиливающаяся при возникновении или ухудшении почечной дисфункции и особенно выраженная при снижении скорости клубочковой фильтрации от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

8. Более тяжелому течению сердечно-сосудистой патологии в отдаленном периоде инфаркта миокарда подвержены больные с анамнестическим снижением СКФ в остром периоде заболевания от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> при ОПП вне четкой зависимости от наличия/отсутствия ХБП.

9. Хроническая болезнь почек и снижение СКФ до 59-30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> при остром повреждении почек в госпитальный период ИМ в последующие 2 года приводят к развитию и/или прогрессированию хронической почечной дисфункции и снижению СКФ у 35,3% больных: у каждого четвертого - при исходном наличии ХБП с сохранной СКФ; у каждого второго - при снижении СКФ в острый период заболевания даже при отсутствии хронической почечной дисфункции; у подавляющего большинства (80,4%) - при сочетании ОПП со снижением СКФ и предсуществующей ХБП.

10. Увеличение показателей в 1,2 раза и выше от норм локальной лаборатории липокалина-2, цистатина С, эпидермального фактора роста, интерлейкина-6, С реактивного белка, мозгового натрийуретического пептида в различных сочетаниях между собой или независимо в некоторых случаях друг от друга может служить предиктором негативного госпитального или постгоспитального прогноза инфаркта миокарда у пациентов с кардиоренальным и ренокардиальным синдромами.

11. Предикторами более высокой летальности у пациентов с инфарктом миокарда в течение 2-х лет являются ХБП и/или острое повреждение почек со снижением СКФ от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в острый период заболевания.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Начиная с догоспитального этапа, у пациентов с острым коронарным синдромом рекомендуется тщательно собирать и фиксировать уро- и нефрологический анамнез с целью раннего выявления больных, имеющих высокий риск развития ОПП и, соответственно, более тяжелое течение ИМ в госпитальный и отдаленный периоды.

2. Медицинскому персоналу на догоспитальном и госпитальном этапах необходимо быть готовым к купированию более частых осложнений (наруше-

ний ритма сердца, сердечной недостаточности высоких классов) у пациентов с высоким риском развития ОПП.

3. Для пациентов с ХБП или с установленным риском развития ОПП, а также для больных без ХБП, но с выраженной системной воспалительной реакцией в первые часы ИМ при осуществлении чрескожных коронарных вмешательств необходимо обеспечить проведение мер профилактики почечного повреждения, включающее минимизирование введения иодсодержащих контрастных средств и, по возможности, проведение инфузионной терапии до и после ЧКВ.

4. Для пациентов с ОКС в сочетании с хронической почечной дисфункцией или с установленным риском развития ОПП дополнительные диагностические тесты: СРБ, цистатин С, липокалин-2, мозговой натрийуретический пептид, ЭФР, интерлейкин-6, - дают возможность уточнить ближайший и отдаленный прогноз уже с первых часов заболевания.

5. Поскольку ОПП у больных с ИМ увеличивает вероятность развития тромбозов стента и рецидивов ОКС, то таким пациентам рекомендована комплексная профилактика осложненного течения инфаркта, включающая применение нефропротекторов, ориентацию в выборе состава и доз препаратов на состояние почечной функции.

6. Несмотря на то, что ОПП со снижением СКФ или с предсуществующей ХБП приводит к увеличению развития постпункционных гематом, они не отягощают течение ИМ и не удлиняют сроки госпитализации, что дает возможность использовать все методы консервативной и малоинвазивной терапии для лечения ИМ и профилактики возможных осложнений.

7. Для профилактики летальности больных в отдаленном периоде ИМ, ассоциированного с ОПП и сниженной СКФ вне зависимости от наличия ХБП, целесообразен особый режим наблюдения пациентов: сочетанное наблюдение кардиологом, нефрологом и фиксированные регулярные контрольные консультации.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

В настоящее время активно ведутся поиски новых маркеров диагностики коморбидных состояний при ИМ. Разработка новых методик прогнозирования развития ИМ, ассоциированного с хронической дисфункцией почек или ОПП, позволит улучшить алгоритмы диагностики и лечения этой серьезной патологии. В дальнейшем перспективным направлением может стать разработка и внедрение новых медицинских технологий, что будет обеспечивать более благоприятный прогноз этой взаимоотношающейся патологии.

### **Список работ по теме диссертации**

1. Отдаленные результаты инвазивных методов лечения у пациентов, перенесших острый коронарный синдром /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, М.В. Капутин, Д.В. Овчаренко, А.Н. Федоров //Регионарное кровообращение и микроциркуляция.- 2012.- №4.- С.62-64.

2. **Влияние дисфункции почек с повышенным уровнем креатинина сыворотки крови на течение и прогноз инфаркта миокарда /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров, О.Г. Кисельгофф //Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2013.- №2(46).-С.55-59.**
3. **Локальный регистр инфаркта миокарда в многопрофильном стационаре /В.А.Костенко, Е.А. Скородумова, А.С. Повзун, Ю.П. Мажара, А.Н. Федоров //Скорая медицинская помощь. - 2013.-№3.- С.66-69.**
4. Костенко, В.А. Отдаленные результаты лечения больных инфарктом миокарда при коронарных интервенционных вмешательствах в первые сутки заболевания /В.А. Костенко, Е.А.Скородумова, А.Н.Федоров //Сб. материалов VIII национального конгресса терапевтов. -М., 2013.-С.146.
5. Опыт использования локального регистра инфаркта миокарда в многопрофильном стационаре/ В.А. Костенко В.А., Е.А.Скородумова, Ю.П. Мажара, А.Н. Федоров //Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки – к практике». - СПб, 25-27 сентября 2013. - С.294.
6. Опыт использования локального регистра инфаркта миокарда на догоспитальном этапе /В.А.Костенко,Е.А. Скородумова, М.В. Александров, А.С. Повзун, А.Н. Федоров, Ю.П. Мажара //Сб. тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Скорая медицинская помощь – 2013». –СПб, 2013. - С.83-84.
7. **Отдаленные результаты тромболитической терапии /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, Ю.П. Мажара, А.Н. Федоров //Скорая медицинская помощь. - 2013.-№1.-С.34-36.**
8. Пятилетняя выживаемость больных острым инфарктом миокарда при экстренном стентировании /В.А.Костенко, Е.А. Скородумова, Ю.П. Мажара, А.Н. Федоров //Сб. тезисов 2-го Съезда врачей неотложной медицины. -М., 2013- С.57.
9. **Скородумова, Е.А. История регистров острого коронарного синдрома /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, А.Н. Федоров //Скорая медицинская помощь. - 2013.-№2.-С.61-66.**
10. **Активация системного воспаления и нейрогормональный дисбаланс как возможные предикторы негативного прогноза у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью /В.А. Костенко, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, Л.П. Пивоварова, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров //Скорая медицинская помощь. - 2014.-№4.- С.74-76.**
11. **Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и особенностей клинического течения инфаркта миокарда на госпитальном этапе/В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров, О.Г. Кисельгофф //Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2014.-№2 (50).- С. 37-40.**
12. Влияние системной воспалительной реакции у пациентов с разными вариантами острой сердечной недостаточности на исходы заболевания /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.С. Федоров, А.В. Рысев //Сб. тезисов II научно-практической конференции «Актуальные вопросы скорой медицинской помощи на современном этапе». – М., 2014.-С.117-118.

13. **Влияние хронической болезни почек на течение инфаркта миокарда в госпитальном периоде / Е.А. Скородумова, А.Г. Обрезан, М.В. Александров, В.А. Костенко, А.Н. Федоров //Вестник Санкт -Петербургского университета. Серия 11. Медицина. - 2014, выпуск 4. - С.50-55.**
14. Клиническое течение инфаркта миокарда у больных с умеренной дисфункцией почек /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, А.Н. Федоров, А.В. Сиверина //Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Диагностика и лечение ишемической болезни сердца: от В.И. Колесова до наших дней». – СПб., 2014.- С.18.
15. Костенко, В.А. Влияние ранней (на догоспитальном этапе) терапии клопидогрелем на клиническое течение инфаркта миокарда /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров //Сб. тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Скорая медицинская помощь – 2014», посвященной 115-летию скорой медицинской помощи в России. –СПб., 2014.- С.81.
16. Костенко, В.А. Корреляция уровня С-реактивного белка и рецидивов острого коронарного синдрома на госпитальном этапе /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров //Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном учреждении». Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. - №2 (46). - Приложение. - С.149.
17. Костенко, В.А. Особенности системной воспалительной реакции при декомпенсированной сердечной недостаточности – вклад в патогенез и прогноз / В.А.Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров //Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии». - Казань, 2014. - С.256-257.
18. **Костенко, В.А. Результаты стентирования коронарных артерий в первые сутки инфаркта миокарда через пять лет /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров //Скорая медицинская помощь. - 2014.-№1. - С.64-66.**
19. Костенко, В.А. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка как предиктор развития сердечной недостаточности при инфаркте миокарда /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров //Материалы II Съезда терапевтов Уральского Федерального округа. - Екатеринбург, 2014. - С.35.
20. Локальный регистр острой сердечной недостаточности в крупном многопрофильном стационаре - практические и научные аспекты /В.А. Костенко, А.В. Рысев, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров, Н.А. Базанова //Сб. тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке: приобретенные направления в диагностике и профилактике. Актуальные проблемы организации здравоохранения». – Новокузнецк, 18-19 сентября 2014. - С.56.
21. Нейрогормональные и воспалительные предвестники внезапной смерти при тяжелой сердечной недостаточности /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров, В.А. Шлякова //Тезисы IX научно-практической конференции

«Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике». Трансляционная медицина. - 2014. - Приложение №2. - С.14-15.

22. Объем антитромбоцитарной терапии ОКС на догоспитальном этапе – влияние на клиническую картину и прогноз / В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров, А.В. Сиверина //Сб. тезисов II научно- практической конференции «Актуальные вопросы скорой медицинской помощи на современном этапе». -М., 2014.-С.115-116.

**23. Особенности электрокардио - графической картины у пациентов с инфарктом миокарда и хронической болезнью почек / Е.А. Скородумова, М.В. Александров, А.Г. Обрезан, В.А. Костенко, А.Н.Федоров //Функциональная диагностика. - 2014.-№1.-С.11-15.**

24. Скородумова, Е.А. Клиническое течение инфаркта миокарда у больных с дисфункцией почек в стационаре /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, А.Н.Фёдоров //Трансляционная медицина. -2014.-№2 (25). - С.47-52.

25. Современные маркеры прогноза острого коронарного синдрома на фоне хронической болезни почек /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, И.В. Осипова, М.Е. Малышев, А.Н. Федоров, А.В.Сиверина // Сб. тезисов IX-го национального конгресса терапевтов. – М., 2014. -С.175.

26. Современное состояние проблемы лечения инфаркта миокарда на фоне сахарного диабета в стационаре и в отдаленном периоде /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, А.В.Сиверина, А.Н. Федоров //Сб. тезисов II Съезда терапевтов Северо - Кавказского Федерального округа. - Ставрополь, 2014.- С.68.

**27. Элементы системного воспалительного ответа и клинические параллели у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью /В.А. Костенко, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, Л.П. Пивоварова, Е.А. Скородумова, В.В. Сорока, А.Н. Федоров, О.Г. Кисельгоф //Сибирский медицинский журнал. -2014.-№3.-С.37-40.**

28. Immune status in patient with decompensated heart failure: clinical implications /V. Kostenko, O. Ariskina, A. Fedorov, I. Osipova, L. Pivovarova, E. Skorodumova //ESC Congress 2014. Eur. Heart J.-2014.-Vol.35, Suppl. 1. -P.504.

29. Вклад системной воспалительной реакции в острое повреждение почек у больных с инфарктом миокарда /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, М.Е. Малышев, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, А.В. Рысев, А.Н. Федоров, А.В. Сиверина //Материалы юбилейной всероссийской научно-практической конференции, посвященной 60-летию кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова «Военно-полевая терапия: от истоков к перспективам развития». Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2015.-№ 4, Приложение.-130с.-С.96.

30. Дисфункция почек и элементы системной воспалительной реакции при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, М.Е. Малышев, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, А.Н. Федоров, А.В. Сиверина // Материалы VII Съезда кардиологов Узбекистана «Стратегические задачи снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности». Кардиология Узбекистана. -2015.-№1-2.-С.207.

31. Инфаркт миокарда и дисфункция почек - клинические последствия системных процессов /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, М.Е. Малышев, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, А.Н. Федоров, А.В. Сиверина //Сб. тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Скорая медицинская помощь – 2015». - СПб., 2015.-С.111.
32. Клинико-генетические варианты риска прогрессирования атеросклероза и толерантности к клопидогрелю у больных с острым коронарным синдромом /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, Л.П. Пивоварова, М.Е. Малышев, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, А.Н. Федоров //Материалы III-го съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана. -Ташкент, 2015.-С.326.
- 33. Клинические и иммуновоспалительные аспекты течения инфаркта миокарда, ассоциированного сахарным диабетом, на госпитальном этапе /Е.А. Скородумова, В. А. Костенко, А.В. Сиверина, А.Н. Федоров //Саратовский научно-медицинский журнал. - 2015.-№ 3 (11). - С.287-290.**
34. Клинико-патоморфологическая характеристика острого повреждения почек в контексте системной воспалительной реакции при инфаркте миокарда на госпитальном этапе /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, В.А. Ильина, Л.П. Пивоварова, М.Е. Малышев, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, А.Н. Федоров, А.В. Сиверина //Сб. материалов X Национального конгресса терапевтов.- М., 2015.- С.150-151.
35. Клинико-электрокардиографические варианты инфаркта миокарда, протекающего на фоне хронической болезни почек /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, М.В. Александров, А.Н. Федоров, А.В. Сиверина //Сб. тезисов IV Международного форума кардиологов и терапевтов.– М., 2015. - С.119.
36. Модели прогноза неблагоприятного исхода при острой декомпенсации сердечной недостаточности на госпитальном этапе с учетом системной воспалительной реакции /В. А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров //Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2015: М., 2015. -С.353.
37. **Опыт применения терапии с иммуномодуляторами и противовоспалительным потенциалом при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, Л.П. Пивоварова, А.Н. Федоров //Скорая медицинская помощь. -2015.-№1.-С.65-69.**
38. **Острая декомпенсация сердечной недостаточности у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка в свете концепции системной воспалительной реакции и напряженного иммунного ответа / В. А. Костенко, Е.А. Скородумова, О. Б. Арискина, И.В. Осипова, Л.П. Пивоварова, М.Ю. Ситникова, А. Н. Федоров, В.А. Шлякова //Журнал сердечная недостаточность. -2015.-Т.16, №5.- С. 263-269.**
39. Острое повреждение почек при инфаркте миокарда - предиктор негативного долгосрочного прогноза/ Скородумова Е.А., Костенко В.А., Сиверина А.В., Федоров А.Н.// Сб.тезисов IV Съезда терапевтов Южного федерального округа.- Ростов-на-Дону. -2015. - С.41.

40. **Ошибки диагностики острой сердечной недостаточности на догоспитальном этапе /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.В. Рысев //Скорая медицинская помощь. - 2015.- №2.- С.16-19.**
41. **Полиорганная дисфункция и системное воспаление при острой сердечной декомпенсации – взаимовлияние на клиническое течение и прогноз /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Г. Обрезан, М.В. Александров, В.С. Черный, А.Н. Федоров //Вестник Российской военно-медицинской академии. -2015.-№1.-С.54-58.**
42. Системное воспаление при острой декомпенсированной сердечной недостаточности на фоне сахарного диабета - связь с клиническим течением и отдаленными результатами /В.А.Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н.Федоров, А.В.Рысев, Л.К.Жуков //Сб. материалов. XXII Российского национ. конгресса «Человек и лекарство». - М., 2015.- С.58-59.
43. Системная воспалительная реакция при инфаркте миокарда, ассоциированном острым повреждением почек /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, М.Е.Малышев, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, А.Н. Федоров, А.В. Сиверина //Материалы 3-го международного образовательного форума «Российские дни сердца». Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 4 (120), прил. 1. – С.91-92.
44. Скородумова, Е.А. Скорая медицинская помощь: Клинические рекомендации /под. редакцией акад. РАН С.Ф. Багненко //Е.А. Скородумова. –М.: ГЭОТАР - Медия, 2015. – 880с.- С.68-84.
45. Kostenko, V. The Role of Hepatic Dysfunction in Clinical Course and Prognosis for Patients with Decompensated Systolic Heart Failure /V. Kostenko, E. Skorodumova, A. Fedorov //Abstracts of 2-nd World Congress of Acute Heart Failure.-Sevilla, 23-26 of May, 2015. European Journal of Heart Failure. - 2015. - Vol.17, Suppl.1.- P. 160.
46. The role of acute kidney injury in acute myocardial infarction /E. Skorodumova, V. Kostenko, L. Pivovarova, M. Malyshev, O. Ariskina, I. Osipova, A. Fedorov, A. Siverina //Abstracts of ESC Congress 2015. Eur. Heart J. – 2015. - Vol. 36, Suppl. 1.- P. 921.
47. **Взаимовлияние фоновой хронической болезни почек и острого канальцевого повреждения у пациентов с инфарктом миокарда /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, В.А. Ильина, А.В. Сиверина, А.Н. Федоров //Трансляционная медицина. - 2016.-№2.- С.40-45.**
48. Динамика показателя визуально-аналоговой шкалы как фактор ближайшего и средне - срочного прогноза у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.В. Рысев, А.Н. Федоров //Материалы 4-го Международного образовательного форума «Российские дни сердца». - СПб., 2016.- С 107.
49. **Клинико-электрокардиографическая характеристика инфаркта миокарда, протекающего на фоне хронической болезни почек /Е.А. Скородумова, М.В. Александров, А.Г. Обрезан, В.А. Костенко, А.В. Рысев, А.Н. Фе-**

**доров //Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им.И.И. Мечникова. - 2016. – Т.8, №1. - С.117-122.**

50. Мутации генов APOE LEU28PRO и CYP2C19 и их связь с краткосрочным прогнозом у больных с инфарктом миокарда /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров, А.В. Сиверина //Сб. материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 2016.- С.46-47.

51. Пути развития ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда и острое повреждение почек (2-х летнее наблюдение) /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, А.В. Сиверина, А.Н. Федоров, Е.Г. Ляховец //Материалы VII Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». - Нижний Новгород - Тюмень, 2016. – С.207.

**52. Результаты двухлетнего наблюдения за пациентами, перенесшими госпитализацию по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности /Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А., Федоров А.Н. //Медицина в Кузбассе.-2016.-Том XV, №1.-С.27-32.**

53. Скородумова, Е.А. Скромная причина – тяжелые последствия (Что ожидает пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической болезни почек) /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко//Материалы 13-й Республиканской конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: острые заболевания и травмы сосудистой системы – вопросы диагностики, лечения и профилактики. - Ташкент, 2016. - С.158-159.

54. Соотношение клинической и патоморфологической оценок повреждения почек у пациентов с инфарктом миокарда /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, В.А. Ильина, А.В. Сиверина, А.Н. Федоров, Е.Г. Ляховец //Материалы III Съезда терапевтов Северо - Кавказского федерального округа. - Ставрополь, 2016. - С.107.

55. Compliance to statins and antiaggregantstherapy in patients 5 years ago suffered of acute coronary syndrome (experience of regional cardiovascular centre) /V. Kostenko, E. Skorodumova, A. Risev, A. Fedorov //Materials of Symposium of the International Atherosclerosis Society «Anitschkow Days».-Petersburg, June 2–4, 2016. - P.259.

56. Sex-determined differences of short- and long-term prognosis of mortality in patients hospitalized with acute decompensated heart failure /V. Kostenko M. Sitnikova, E. Skorodumova, A. Fedorov //Abstracts of 3-rd World Congress of Acute Heart Failure. Florence, 21-24 of May, 2016. European Journal of Heart Failure. - 2016. - Vol.18 (Suppl.1). - P. 41.

### **Список сокращений**

AP – абсолютный риск

ВГН – верхняя граница нормы

ВКС – внезапная кардиальная смерть

ДИ – доверительный интервал  
ЖНР – желудочковые нарушения ритма  
ИБС - ишемическая болезнь сердца  
ИЛ -6 – интерлейкин 6

ИМ - инфаркт миокарда  
ИМбпST - инфаркт миокарда без подъема сегмента ST  
ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST  
КАГ - коронароангиография  
КРС – кардиоренальный синдром  
Me - медиана  
МНП – мозговой натрийуретический пептид  
ОКП - острое канальцевое повреждение  
ОКС - острый коронарный синдром  
ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОПП - острое почечное повреждение  
ОСН – острая сердечная недостаточность  
ОР – относительный риск  
ОШ – отношение шансов  
РКС – ренокардиальный синдром  
СВР – системная воспалительная реакция  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СРБ - С-реактивный белок  
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания  
ТЭВЛА – тромбэмболия ветвей легочной артерии  
ФК - функциональный класс  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ХБП- хроническая болезнь почек  
ХПП- хроническое повреждение почек  
ЧД – частота дыхания  
ЧСС - частота сердечных сокращений  
ЭФР- эпидермальный фактор роста