

doi : 10.52485/19986173\_2022\_3\_36

УДК 616.61–036.11:616.12–008.46

<sup>1</sup> Глизер С.Л., <sup>1</sup> Штегман О.А., <sup>1</sup> Петрова М.М., <sup>2</sup> Шульмин А.В.**ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Российская Федерация, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Республика Беларусь

**Цель исследования.** Изучить функцию почек у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН), а также факторы, ассоциированные с развитием острого почечного повреждения (ОПП) в период госпитализации.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 100 пациентов, госпитализированных с ОДСН, которые были разделены на 2 группы в зависимости от развития ОПП. 1 группа составила 79 человек, у которых не отмечалось развития ОПП и 2 группа составила 21 человек, у которых развилось ОПП. Критерием установления диагноза ОПП было увеличение креатинина на 25% от исходного значения в течение 48-72 часа с момента госпитализации.

**Результаты.** Установлено, что пациенты, у которых развилось ОПП в первые сутки, имели большие показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, повышение тропонина, лейкоцитурию, им чаще осуществлялась инотропная поддержка в первые сутки госпитализации.

**Заключение.** Среди пациентов, госпитализируемых с ОДСН, развитие ОПП связано с большей воспалительной активностью, большим повреждением миокарда, а также более частым использованием инотропной поддержки в первые сутки госпитализации.

**Ключевые слова.** Острое повреждение почек, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, воспаление, повреждение миокарда

<sup>1</sup> Glizer S.L., <sup>1</sup> Shtegman O.A., <sup>1</sup> Petrova M.M., <sup>2</sup> Shulmin A.V.

**PREDICTORS OF ACUTE KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE**

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky 1, P. Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022

<sup>2</sup> Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Republic of Belarus

**Aims.** To study renal function in patients hospitalized with acute decompensated heart failure (ADHF) and factors associated with the development of acute kidney injury (AKI) during hospitalization.

**Materials and methods.** The study included 100 patients hospitalized with ADHF, who were divided into 2 groups depending on the development of AKI. Group 1 consisted of 79 people who did not develop AKI and group 2 consisted of 21 people who developed AKI. The criterion for the diagnosis of AKI was an increase in creatinine by 25% within 48-72 hours from the moment of hospitalization.

**Results.** It was found that patients who developed AKI on the first day had high rates of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein, increased troponin, leukocyturia, they more often received inotropic support on the first day of hospitalization.

**Conclusion.** In patients hospitalized with ADHF, the development of AKI is associated with greater inflammatory activity, greater myocardial damage, and more frequent use of inotropic support in the first day of hospitalization.

**Key words.** Acute kidney injury, acute decompensated heart failure, inflammation, myocardial damage.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является острой проблемой для здравоохранения во всем мире. Несмотря на современные методы лечения и диагностики,

количество пациентов с ХСН продолжает стремительно увеличиваться и на сегодняшний день регистрируется 64,3 миллиона человек, страдающих данным заболеванием [1]. Кроме того, ХСН является основной причиной смерти при сердечно-сосудистой патологии [2]. Выживаемость таких пациентов крайне мала и составляет 8,4 года для пациентов с ХСН I–II функционального класса (ФК) и 3,8 года для пациентов с ХСН III–IV ФК [3]. Значительно ухудшает прогноз пациентов с ХСН нарушение функции почек [4]. Острое ухудшение функции почек у пациентов с ОДСН является проявлением кардиоренального синдрома первого типа. В патогенезе кардиоренального синдрома первого типа участвует воспалительный ответ, нарушение функции эндотелия, нейрогуморальная активация, окислительный стресс, нарушения со стороны гемодинамики и другие процессы [5]. На сегодняшний день остро стоит проблема с ранней диагностикой повреждения почек у пациентов с ОДСН, именно поэтому поиски маркеров повреждения почек у пациентов с ОДСН активно продолжаются и отражены в современных исследованиях [6], однако «идеальный» маркер и способы профилактики развития ОПП при ОДСН до сих пор не обнаружены.

**Цель исследования.** изучить функцию почек у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН), а также факторы, ассоциированные с развитием острого почечного повреждения (ОПП) в период госпитализации.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 100 пациентов, госпитализированных с ОДСН в отделение кардиологии. Диагноз ОДСН выставлялся в соответствии с диагностическими критериями и современной классификацией, изложенной в федеральных клинических рекомендациях по хронической сердечной недостаточности 2018 г. Данное исследование проводилось согласно Хельсинской декларации (1964, пересмотр 2013) и одобрено локальным этическим комитетом при КрасГМУ им. проф. В.Ф. Ясенецкого (№88/2019, 27.02.2019 г.). Мужчины составляли 46%, а женщины – 54% от общего количества пациентов. Всем пациентам в первые сутки госпитализации определялись следующие показатели: развернутый анализ крови, общий анализ мочи, липидный профиль, креатинин, мочевины, мочевиная кислота, калий, натрий, глюкоза, СРБ, общий белок, общий билирубин, тропонин Т, КФК-МВ, фибриноген. Далее у пациентов в течение 48-72 часов с момента госпитализации определялся уровень креатинина, повышение которого на 25% и более от исходного определяло диагноз ОПП. Таким образом, были выделены две группы пациентов: без ОПП (n=79) и с ОПП (n=21).

Статистический анализ был проведен с использованием программы IBM «SPSS Statistics Version 21.0» Оценка статистической значимости различий качественных учетных признаков осуществлялась расчетом хи-квадрата Пирсона, в случае значений ожидаемого явления менее 5 использовался точный критерий Фишера. Нормальность распределения количественных признаков выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентили: Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>]. При множественных сравнениях независимых групп применялся критерий Краскела–Уоллиса, для связанных групп - критерий Фридмана. Статистически значимыми считали результаты при значении  $p < 0,05$ . Парное сравнение независимых групп осуществляли по критерию Манна–Уитни, сравнение зависимых групп расчётом критерия Уилкоксона. Методом логистической регрессии проведено пошаговое исключение прогностических факторов с определением набора предикторов, позволивших достичь наилучшего сочетания по оценке квадрата Наделькеркса (приближения значения R<sup>2</sup>, показывающее долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной), чувствительности и специфичности модели, характеристик, числа и значимости предикторов по критерию Вальда.

**Результаты исследования.** Возраст пациентов составил 71 (64; 81) год, при этом в группе, где ОПП не развилось, он был незначимо меньше (71 (63; 80) год), чем в группе пациентов с ОПП (78 (67,5; 85) лет;  $p=0,069$ ), несмотря на отсутствие статистической

значимости, мы предполагаем, что возраст может являться одним из предикторов развития ОПП. При поступлении у пациентов обеих групп не наблюдалось статистически значимых различий по уровню креатинина (табл. 1). В обеих группах наблюдался практически одинаковый уровень креатинина, в группе пациентов без ОПП он соответствовал уровню 112,7 (94,3; 144,4) мкмоль/л, а в группе без ОПП – 100 (88,85; 148,6) мкмоль/л, ( $p=0,645$ ), что демонстрирует, что функция почек при поступлении не оказывала влияния на частоту развития ОПП у пациентов с ОДСН.

Таблица 1

Лабораторные показатели развернутого и биохимического анализов крови пациентов в зависимости от развития ОПП

| Параметр                        | Пациенты без ОПП<br>(n=79) | Пациенты с ОПП<br>(n=21) | P            |
|---------------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------|
| Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$ . | 4,41(4,04; 4,86)           | 4,13 (3,78; 4,77)        | 0,259        |
| Hb, г/л                         | 127 (115; 137)             | 117 (107; 135,5)         | 0,182        |
| Hmt, %                          | 39,7 (36,3; 43,3)          | 36,7 (33,9; 42,74)       | 0,197        |
| СОЭ, мм/час                     | 15(6; 27)                  | 26 (13; 40,5)            | <b>0,018</b> |
| СРБ, г/л                        | 7,18 (2,67; 14,24)         | 16,76 (9,49; 26,36)      | <b>0,003</b> |
| Фибриноген, г/л                 | 2,99 (2,64; 3,66)          | 2,82(2,16; 3,94)         | 0,711        |
| Тропонин, нг/мл                 | 0,01 (0; 0,02)             | 0,02 (0,01; 0,05)        | <b>0,011</b> |
| КФК-МВ, Ед/л                    | 14,3 (11,3; 19)            | 16 (12,45; 24,55)        | 0,255        |
| Глюкоза венозная, ммоль/л       | 7,03 (6; 9,59)             | 7,5 (6,44; 8,6)          | 0,669        |
| Общий билирубин, мкмоль/л       | 17,7 (12,22; 31,9)         | 26,89 (15,05; 35,3)      | 0,333        |
| Общий белок, г/л                | 64,5 (61,1; 69,82)         | 67 (62,99; 72; 35)       | 0,320        |
| ОХС, ммоль/л                    | 3,27 (2,87; 3,92)          | 3,57 (2,49; 4,16)        | 0,761        |
| ХСЛПНП, ммоль/л                 | 1,9 (1,41; 2,57)           | 2,14 (1,47; 3,04)        | 0,355        |
| ХСЛПВП, ммоль/л                 | 0,85 (0,71; 1,12)          | 0,83 (0,53; 1,26)        | 0,378        |
| ТГ, ммоль/л                     | 0,99 (0,87; 1,28)          | 1,1 (0,76; 1,35)         | 0,608        |
| Креатинин, мкмоль/л             | 112,7 (94,3; 144,4)        | 100 (88,85; 148,6)       | 0,645        |
| Мочевина, ммоль/л               | 7,84 (16,5; 11,6)          | 8,99 (5,52; 13,7)        | 0,993        |
| Мочевая кислота, мкмоль/л       | 501,1 (398,3; 642,3)       | 621,2 (401,7; 708,3)     | 0,248        |
| K, ммоль/л                      | 4,1 (3,68; 4,5)            | 4,19 (3,9; 4,6)          | 0,456        |
| Na, ммоль/л                     | 139,1 (135,6; 142,8)       | 138,7 (133,6; 141,3)     | 0,537        |

Через 48-72 часа у пациентов обеих групп уже наблюдались выраженные различия по уровню креатинина. В группе пациентов без ОПП уровень креатинина составил 113,8 (90,8; 140,6) мкмоль/л, а в группе пациентов с ОПП уровень креатинина достиг 169,9 (133,35; 268,35) мкмоль/л, ( $p<0,001$ ). При исследовании лабораторных показателей (таблица 1) в развернутом и биохимическом анализе крови было выявлено, что у пациентов без ОПП уровень СОЭ был значительно ниже, что соответствовало 15 (6; 27) мм/час в отличие от пациентов с ОПП, СОЭ достигла 26 (13; 40,5) мм/час ( $p=0,018$ ). Подтверждают теорию участия воспаления в развитии ОПП и более высокий уровень СРБ в группе пациентов с ОПП. Выявлено, что в группе пациентов без ОПП более, чем в два раза уровень СРБ был ниже, чем в группе пациентов с ОПП (7,18 (2,67; 14,24) г/л против 16,76 (9,49; 26,36) г/л ( $p=0,003$ ).

При анализе кардиоспецифических маркеров в первые сутки при поступлении уровень тропонина у пациентов без ОПП был в два раза ниже и составлял 0,01 (0; 0,02) нг/мл, тогда как в группе пациентов с ОПП соответствовал 0,02 (0,01; 0,05) нг/мл, ( $p=0,011$ ). В тоже время при определении КФК-МВ не было выявлено статистически значимых различий при сравнении показателей обеих групп, что может быть объяснено его более низкой чувствительностью в сравнении с тропонином. При анализе других многочисленных показателей не было обнаружено связи с риском развития ОПП в ближайшем будущем. При поступлении у пациентов не наблюдалось электролитных нарушений, выраженной гипергликемии, однако в обеих группах у пациентов была обнаружена гиперурикемия.

При исследовании общего анализа мочи выявлено, что в группе пациентов с ОПП в 40% случаев присутствовала лейкоцитурия, тогда как у пациентов без ОПП это явление было отмечено лишь в 13,9% случаев ( $p=0,008$ ). Так же мы оценивали уровень протеинурии у госпитализированных пациентов и плотность мочи, где в обеих группах наблюдалось одинаковое количество белка в моче 0,1 (0;0,2), ( $p=0,855$ ) и низкая плотность мочи 1007 (1001; 1012) и 1007 (1004; 1009), ( $p=0,530$ ), что, вероятно, обусловлено использованием петлевых диуретиков (табл.2).

Таблица 2

Показатели анализа мочи у больных, в зависимости от развития ОПП

| Параметр                                               | Пациенты без ОПП<br>(n=79) | Пациенты с ОПП<br>(n=21) | P            |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------|
| Количество эритроцитов в осадке превышает норму, n (%) | 13 (16,5)                  | 3 (15)                   | 0,874        |
| Количество лейкоцитов в осадке превышает норму, n (%)  | 11 (13,9)                  | 8 (40)                   | <b>0,008</b> |
| Плотность мочи, Ме                                     | 1007 (1001; 1012)          | 1007 (1004; 1009)        | 0,530        |
| Белок в моче, г/л, Ме                                  | 0,1 (0; 0,2)               | 0,1 (0; 0,2)             | 0,855        |

Кроме того, нами был проведён анализ лечения больных с ОДСН. Отмечено, что у пациентов, которым выполнялась инотропная поддержка в первые сутки госпитализации, чаще наблюдалось развитие ОПП. Так, пациенты без ОПП нуждались во введении инотропных препаратов в 1,9% случаев ( $n=1$ ), а пациенты, у которых развилось ОПП, в 19% ( $n=5$ ), ( $p=0,008$ ). Развитие гипотензии является одной из причин гипоперфузии и может быть причиной для развития ОПП. Показанием для применения инотропной поддержки была нестабильная гемодинамика при уровне систолического артериального давления менее 90 мм рт.ст. При анализе связей использования других лекарственных препаратов с развитием ОПП была также обнаружена достоверная связь применения симvastатина с отсутствием возникновения ОПП ( $p=0,021$ ), тогда как применение аторvastатина и розувastатина так же не оказывало влияния на развитие ОПП, как и применение наиболее часто используемых препаратов в лечении ОДСН (табл. 3). Среди 30% пациентов ( $n=30$ ), получавших симvastатин в первые сутки госпитализации, 11% пациентов ( $n=11$ ) получали симvastатин в дозе 20 мг, где ОПП было зафиксировано у 2% пациентов ( $n=2$ ) ( $p=0,808$ ), тогда как у 19% пациентов ( $n=19$ ), получавших симvastатин в дозе 40 мг, не было зафиксировано ни одного случая развития ОПП ( $p=0,035$ ). Выявленная связь нуждается в дополнительном подтверждении.

Таблица 3

Характеристика медикаментозной терапии в стационаре у пациентов, госпитализированных с ОДСН, в зависимости от развития ОПП

| Препараты           | Пациенты без ОПП<br>(n=79) | Пациенты с ОПП<br>(n=21) | P     |
|---------------------|----------------------------|--------------------------|-------|
| Фуросемид, n (%)    | 79 (100)                   | 21 (100)                 | 0,999 |
| Эналаприл, n (%)    | 69 (87,3)                  | 16 (76,2)                | 0,203 |
| Бисопролол, n (%)   | 49 (62,0)                  | 10 (47,6)                | 0,232 |
| Метопролол, n (%)   | 26 (32,9)                  | 12 (57,1)                | 0,042 |
| Верошпирон, n (%)   | 77 (97,5)                  | 21 (100)                 | 0,461 |
| Аторvastатин, n (%) | 40 (50,6)                  | 15 (71,4)                | 0,089 |
| Симвastатин, n (%)  | 28 (35,4)                  | 2 (9,5)                  | 0,021 |
| Розувastатин, n (%) | 8 (10,1)                   | 2 (9,5)                  | 0,935 |

В результате анализа лабораторных показателей статистическим методом логистической регрессии мы смогли выделить следующие предикторы развития ОПП у пациентов с ОДСН: ускорение СОЭ, повышение тропонина и СРБ, лейкоцитурию, факт оказания инотропной поддержки в первые сутки госпитализации. Для наиболее точного прогнозирования ОПП у пациентов с ОДСН мы выполнили множественную логистическую

регрессию. Кроме того, в анализ были включены следующие показатели: возраст, пол, ИМТ, которые косвенно так же могли способствовать возникновению ОПП. Предикторы, включенные в уравнения, прошли проверку на коллинеарность и автокорреляцию. В ходе проведения анализа оценка прекращена на итерации номер 5, так как оценки параметров изменились менее, чем на 0,001 (табл. 4). Уравнение логистической регрессии на данном шаге оптимизации модели было статистически значимо  $p < 0,01$ . Критерий Нэйджелкерка незначительно отличается с 1 по 5 шаг, на 4,9%, и составил 0,308. Наилучшие значения уровней значимости и сочетания набора предикторов были выделены на 5 шаге построения модели логистической регрессии для ОПП.

Таблица 4

Фрагмент из уравнения логистической регрессии

| Шаг | Предикторы           | В      | Среднеквадратичная ошибка | Вальд | Знач. | Exp (В) | 95% доверительный интервал для EXP(В) |         |
|-----|----------------------|--------|---------------------------|-------|-------|---------|---------------------------------------|---------|
|     |                      |        |                           |       |       |         | Нижняя                                | Верхняя |
| 5а  | Возраст              | 0,055  | 0,029                     | 3,505 | 0,061 | 1,057   | 0,997                                 | 1,119   |
|     | СОЭ, мм/час          | 0,042  | 0,020                     | 4,366 | 0,037 | 1,043   | 1,003                                 | 1,085   |
|     | Лейкоциты в моче     | 1,745  | 0,651                     | 7,189 | 0,007 | 5,726   | 1,599                                 | 20,507  |
|     | Инотропная поддержка | 2,900  | 1,252                     | 5,364 | 0,021 | 18,171  | 1,562                                 | 211,428 |
|     | Константа            | -6,996 | 2,376                     | 8,666 | 0,003 | 0,001   |                                       |         |

В результате данного анализа к наиболее значимым предикторам для предсказания ОПП можно отнести возраст, уровень СОЭ, лейкоцитурию и факт оказания инотропной поддержки. Сочетание этих факторов позволит определить ОПП с чувствительностью 94,8% и специфичностью 30%.

**Обсуждение результатов.** Проявление системного воспалительного ответа в ответ на остро возникшее состояние занимает одну из важных позиций среди гипотез о патогенезе кардиоренального синдрома 1 типа и течения ХСН в целом. Проблема диагностики ОПП состоит в том, что ОПП у пациентов обнаруживается только тогда, когда есть явные проявления нарушенной функции почек: нарастает уровень креатинина. Это проявление наступает спустя несколько дней от момента возникновения самого факта повреждения почек. Можно ориентироваться на снижение диуреза, но в условиях применения мочегонных этот показатель становится низко специфичным. Существует множество маркеров, повышение которых ассоциированных с риском развития ОПП, к наиболее известным относятся NAG, NGAL, KIM-1, IL-6, IL-18 и др. [7], однако их определение является дорогостоящим и требует хорошего оснащения лаборатории, что не всегда доступно в клинической практике. СРБ является маркером острого воспалительного процесса, а его повышение ассоциировано с ухудшением прогноза сердечно-сосудистых событий [8, 9]. СОЭ представляет собой неспецифический показатель воспалительного процесса, но, тем не менее, он продемонстрировал свою значимость в оценке прогноза летального исхода у пациентов с ХСН [10].

Тропонин, зарекомендовавший себя как маркер для диагностики острого инфаркта миокарда [11], определялся у пациентов с ХСН и ОДСН и был ассоциирован с увеличением риска смерти без развития ОИМ [12], что нашло отражение и в результатах нашего исследования. Наличие лейкоцитурии может быть обусловлено хроническим воспалительным процессом мочевыводящих путей или отражать системный воспалительный процесс. По данным литературы, ОПП у пациентов, госпитализированных по поводу острого пиелонефрита, чаще развивалось при более низкой скорости клубочковой фильтрации [13].

Выявленная отрицательная корреляционная связь между применением симвастатина в дозе 40 мг и развитием ОПП требует теоретического объяснения. Известно, что статины снижают риск смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также обладают противовоспалительным и нефропротективными свойствами [14]. В крупнейших исследованиях, таких как «SHARP» и «4S», применение симвастатина было ассоциировано со

снижением риска общей и сердечно-сосудистой смерти [15,16]. Далее нами были обнаружены исследования, где при применении симвастатина снижался риск смерти и ОПП, вызванного сепсисом [17]. Возможно, симвастатин в дозе 40 мг обладает нефропротекторным эффектом, но это следует подтвердить в специально организованном исследовании.

Подводя итог, можно констатировать, что на сегодняшний день нет идеального маркера, указывающего на развивающееся ОПП в реальном масштабе времени, именно поэтому целесообразно использование многомаркерной стратегии, которая позволит прогнозировать развитие ОПП у пациентов с ОДСН.

**Заключение.** Среди пациентов, госпитализирующихся с ОДСН, развитие ОПП связано с большей воспалительной активностью, большим повреждением миокарда, а также более частым использованием инотропной поддержки в первые сутки госпитализации

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Вклад авторов.**

Глизер С.Л. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи)

Штегман О.А. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, техническое редактирование).

Петрова М.М. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Шульмин А.В. – 20% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование).

**Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.**

Исследование не имело финансовой поддержки

### **Список литературы.**

1. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020 Aug. 22(8). 1342-1356. DOI: 10.1002/ehf.1858
2. Зарудский А.А., Шелякина Е.В., Шкилева И.Ю., Перуцкая Е.А., Перуцкий Д.Н. Эпидемиология хронической систолической сердечной недостаточности на современном этапе. Здоровье и образование в XXI веке. 2017. 19(12). 167–171.
3. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галевич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.Н., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Маличкова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. Кардиология. 2021. 61(4). 4-14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628 //
4. Orso F., Fabbri G., Maggioni P. Epidemiology of heart failure. Handbook of experimental pharmacology. 2017. 243. 15-33.
5. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). Архивъ внутренней медицины. 2019. 9 (1). 5–22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
6. Lee T.H., Fan P.C., Chen J.J., Wu V.C., Lee C.C., Yen C., Kuo G., Hsu H., Tian Y.C., Chang C.H. A validation study comparing existing prediction models of acute kidney injury in patients with acute heart failure. Scientific reports. 2021 May 27. 11(1). 11213. DOI: 10.1038/s41598-021-90756-9
7. Щелкановцева Е.С., Миронова О.Ф., Фомин В.В. Маркеры острого повреждения почек. Перспективы их применения в практической деятельности. Consilium Medicum. 2021. 23(1). 15-19. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200729
8. Кириченко А.А., Полякова О.А. С-реактивный белок и сердечно-сосудистые заболевания. Поликлиника. 2020. 6. 50–53.

9. Ong S. B., Hernández-Reséndiz S., Crespo-Avilan G. E., Mukhametshina R.T., Kwek X.Y., Cabrera-Fuentes H.A., Hausenloy D.J. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacology & therapeutics*. 2018. 186. 73-87. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001
10. Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В., Дорофейков В.В. Прогностическое значение маркеров тяжести хронической сердечной недостаточности. *Российский медицинский журнал*. 2009. 6. 27-32.
11. Чаулин А. М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. Клиническая практика. 2020. 11(3). 75-84. DOI: 10.17816/clinpract34284.
12. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Роль маркеров органного повреждения у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2015. 55(1). 70–76. DOI: 10.18565/cardio.2015.1.70-76
13. Graversen H.V., Norgaard M., Nitsch D., Christiansen C.F. Preadmission kidney function and risk of acute kidney injury in patients hospitalized with acute pyelonephritis: A Danish population-based cohort study. *PLoS One*. 2021 Mar. 16(3). e0247687. DOI: 10.1371/journal.pone.0247687
14. Barylski M., Nikfar S., Mikhailidis D.P., Toth P.P., Salari P., Ray K.K., Pencina M.J., Rizzo M., Rysz J., Abdollahi M., Nicholls S.J., Banach M. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy — a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacological research*. 2013. 72. 35–44. DOI:10.1016/j.phrs.2013.03.007
15. Baigent C., Landray M.J., Reith C., Emberson J., Wheeler D.C., Tomson C., Wanner C., Krane V., Cass A., Craig J., Neal B., Jiang L., Hooi L.S., Levin A., Agodoa L., Gaziano M., Kasiske B., Walker R., Massy Z.A., Feldt-Rasmussen B., Krairittichai U., Ophascharoensuk V., Fellström B., Holdaas H., Tesar V., Wiecek A., Grobbee D., Zeeuw D., Grönhagen-Riska C., Dasgupta T., Lewis D., Herrington W., Mafham M., Majoni W., Wallendszus K., Grimm R., Pedersen T., Tobert J., Armitage J., Baxter A., Bray C., Chen Y., Chen Z., Hill M., Knott C., Parish S., Simpson D., Sleight P., Young A., Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun. 377 (9784). 2181–2192. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
16. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet*. 1994 Nov. 344.1383–1389.
17. Yasuda H., Yuen P.S., Hu X., Zhou H., Star R.A. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney international*. 2006 May. 69(9). 1535-42.

### References:

1. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. .Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug. 22(8). 1342-1356. DOI: 10.1002/ehf.1858
2. Zarudskij A.A., Sheljakina E.V., Shkileva I.J., Peruckaja E.A., Peruckij D.N. Epidemiology of systolic heart failure of systolic heart failure in our days. *Health and Education Millennium*. 2017.19 (12). 167-171. in Russian. [http:// dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-167-171/](http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-167-171/)
3. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.N., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Yu., Malichkova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbina E.V., Yakushin S.S. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021. 61(4). 4–14. in Russian.
4. Orso F., Fabbri G., Maggioni P. Epidemiology of heart failure. *Handbook of experimental*

- pharmacology. 2017. 243. 15-33.
5. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019. 9(1). 5-22. in Russian. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
  6. Lee T. H., Fan P. C., Chen J. J., Wu V.C., Lee C.C., Yen C., Kuo G., Hsu H., Tian Y.C., Chang C.H. A validation study comparing existing prediction models of acute kidney injury in patients with acute heart failure. Scientific reports. 2021 May 27. 11(1). 11213. DOI: 10.1038/s41598-021-90756-9
  7. Schelkanovtseva E.S., Mironova O.U., Fomin V.V. Biomarkers of acute kidney disease. Potential application in practice. Consilium Medicum. 2021. 23(1). 15-19. in Russian. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200729
  8. Kirichenko A.A., Polyakova O.A. C-reactive protein and cardiovascular diseases. Poliklinika. 020. 6. 50–53. In Russian.
  9. Ong S.B., Hernández-Reséndiz S., Crespo-Avilan G.E., Mukhametshina R.T., Kwek X.Y., Cabrera-Fuentes H.A., Hausenloy D.J. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. Pharmacology & therapeutics. 2018. 186. 73-87. DOI:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001
  10. Sitnikova M.Yu., Lelyavina T.A., Shlyakhto E.V., Dorofeykov V.V. Prognostic value of markers of severity of chronic heart failure. Russian medical journal. 2009. 6. 27-32. In Russian.
  11. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 1. Journal of Clinical Practice. 2020.11(3). 75–84. In Russian. DOI: 10.17816/clinpract34284
  12. Koshkina D.E., A.A. Skvortsov, V.N. Protasov, Narusov O.Yu., Tereshchenko S.N. The role of markers of organ damage in patients with chronic heart failure. Cardiology. 2015.55(1). 70–76. in Russian. DOI: 10.18565/cardio.2015.1.70-76
  13. Graversen H.V., Norgaard M., Nitsch D., Christiansen C.F. Preadmission kidney function and risk of acute kidney injury in patients hospitalized with acute pyelonephritis: A Danish population-based cohort study. PLoS One. 2021 Mar. 16(3). e0247687. DOI: 10.1371/journal.pone.0247687
  14. Barylski M., Nikfar S., Mikhailidis D.P., Toth P.P., Salari P., Ray K.K., Pencina M.J., Rizzo M., Rysz J., Abdollahi M., Nicholls S.J., Banach M. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy — a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. Pharmacological research. 2013. 72. 35–44. DOI:10.1016/j.phrs.2013.03.007
  15. Baigent C., Landray M.J., Reith C., Emberson J., Wheeler D.C., Tomson C., Wanner C., Krane V., Cass A., Craig J., Neal B., Jiang L., Hooi L.S., Levin A., Agodoa L., Gaziano M., Kasiske B., Walker R., Massy Z.A., Feldt-Rasmussen B., Krairitichai U., Ophascharoensuk V., Fellström B., Holdaas H., Tesar V., Wiecek A., Grobbee D., Zeeuw D., Grönhagen-Riska C., Dasgupta T., Lewis D., Herrington W., Mafham M., Majoni W., Wallendszus K., Grimm R., Pedersen T., Tobert J., Armitage J., Baxter A., Bray C., Chen Y., Chen Z., Hill M., Knott C., Parish S., Simpson D., Sleight P., Young A., Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011 Jun. 377 (9784). 2181–2192. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
  16. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lancet. 1994 Nov. 344.1383–1389.
  17. Yasuda H., Yuen P.S., Hu X., Zhou H., Star R.A. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. Kidney international. 2006 May. 69(9). 1535-42.