УДК 616.612-018.2:616.12-008.46-037
DOI: 10.14739/2310-1237.2024.1.295166

Вплив дисфункції тубулоінтерстицію нирок на наближений і віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

В. В. Сиволап[A,C,E,F], **В. А. Лисенко***[B,C,D,E], **М. О. Світлий**[C,D]

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити залежність наближеного (1 рік) та віддаленого (5 років) прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) залежно від порушення функції тубулоінтерстицію нирок.

Матеріали і методи. У дослідження залучили 88 пацієнтів (41 (46,6 %) чоловік, 47 (53,4 %) жінок) із ХСН ішемічного ґенезу, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA; 67 % (n = 59) осіб – із синусовим ритмом, 33 % (n = 29) – із фібриляцією передсердь. Хворі з синусовим ритмом і фібриляцією передсердь зіставні за віком (p = 0,483), зростом (p = 0,345), масою тіла (p = 0,317), площею поверхні тіла (p = 0,153). Рівень NGAL аналізували за допомогою набору ELISA kit (імуноферментний аналіз; E-EL-H0096, Elabscience, США). Рівень NAG визначали за допомогою набору ELISA kit (імуноферментний аналіз; SEA 069 Hu, Cloud-Clone Corp., США). Рівень KIM-1 вивчали за допомогою набору ELISA kit (імуноферментний аналіз; SEA 785 Hu, Cloud-Clone Corp., США). Побудували криві Каплана–Меєра, здійснили регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса.

Результати. Не виявили достовірної різниці за частотою настання кумулятивної точки на кінець першого року спостереження залежно від вихідного рівня двох маркерів ураження тубулоінтерстицію: KIM-1 (Log-Rank Test, p = 0,57529) та NAG (Log-Rank Test, p = 0,86001). За результатами аналізу пропорційних ризиків Кокса визначили лише тенденцію до збільшення ризику несприятливих подій у разі підвищення рівня KIM-1 (ВР = 1,66; p = 0,5795) і NAG (ВР = 1,1712; p = 0,8626) у таких хворих на ХСН. Аналіз Каплана–Меєра показав вірогідне (Log-Rank Test, p = 0,00141) зростання частоти настання кумулятивної кінцевої точки впродовж першого року спостереження за хворими на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ у разі підвищення вмісту NGAL в сироватці >168 нг/мл. Відповідно до уніваріантної моделі, збільшення вмісту сироваткового NGAL асоціюється зі збільшенням відносного ризику в 4,2 раза (95 % ДІ 1,78–16,89; p = 0,014). Зниження вмісту натрію менше за 142,5 ммоль/л асоціювалося зі зростанням кількості несприятливих серцево-судинних подій на кінець першого року спостереження на 22 % (ВР = 1,22, p = 0,029). Через 5 років спостереження зниження вмісту натрію нижче ніж 142,3 ммоль/л також характеризується вірогідним розходженням кумулятивних кривих (Cox-Mantel F-Test, p = 0,00287). Згідно з уніваріантною моделлю пропорційних ризиків Кокса, відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН протягом 5 років спостереження має тенденцію до зростання в 1,04 раза (95 % ДІ 0,85–1,27; p = 0,72). Маркер ураження тубулоінтерстицію нирок – сироватковий NGAL – не втрачає властивостей потужного маркера несприятливого віддаленого прогнозу у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ (ВР = 5,96; 95 % ДІ 1,17–30,50; p = 0,032).

Висновки. Найпотужнішими чинниками наближеного (1 рік) прогнозу несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ є маркер ураження тубулоінтерстицію нирок – сироватковий NGAL понад 168 нг/мл, а також маркер порушення функції тубулоінтерстицію – вміст сироваткового натрію менше за 142,5 ммоль/л. Електролітний дисбаланс, а саме зниження вмісту натрію ≤142,3 ммоль/л залишається потужним маркером несприятливого віддаленого 5-річного прогнозу у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, а маркер ураження тубулоінтерстицію нирок – сироватковий NGAL – не втрачає прогностичного значення (ВР = 5,96; 95 % ДІ 1,17–30,50; p = 0,032), не залежить від віку (p = 0,409) та статі (p = 0,397) хворих.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, тубулоінтерстиціальний нефрит.

Патологія. 2024. Т. 21, № 1(60). С. 5-13

***E-mail:** vladm.d22@gmail.com

The impact of renal tubulointerstitial dysfunction on the early and long-term prognosis in chronic heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction

V. V. Syvolap, V. A. Lysenko, M. O. Svitlyi

Aim. To study the dependence of the early-term (1 year) and long-term (5 years) prognosis in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) depending on renal tubulointerstitial functional disorders.

Materials and methods. The study involved 88 patients (men – 46.6 % (n = 41); women – 53.4 % (n = 47)) with CHF of ischemic origin, stage II A–B, stage II–IV according to NYHA, 67 % (n = 59) with sinus rhythm, and 33 % (n = 29) with atrial fibrillation. Patients with sinus rhythm and atrial fibrillation were matched in age (p = 0.483), height (p = 0.345), weight (p = 0.317), body surface area (p = 0.153). NGAL levels were analyzed using an ELISA kit (E-EL-H0096, Elabscience, USA). NAG levels were analyzed using an ELISA kit (SEA 069 Hu, Cloud-Clone Corp., USA). KIM-1 levels were analyzed using an ELISA kit (SEA 785 Hu, Cloud-Clone Corp., USA). Kaplan–Meier curves and Cox proportional hazards regression analysis were performed.

Keywords: chronic heart failure, tubulointerstitial nephritis, hyponatremia.

Pathologia. 2024;21(1):5-13

Results. No significant difference was found in the frequency of the cumulative endpoint during the first-year follow-up from the initial level of two markers of tubulointerstitial injury – KIM-1 (Log-Rank Test: p = 0.57529) and NAG (Log-Rank Test: p = 0.86001). According to the results of analysis of the Cox proportional hazards, only a tendency to increase in the risk factors of adverse events were observed in case of elevated KIM-1 (HR = 1.66; p = 0.5795) and NAG levels (HR = 1.1712; p = 0.8626) in this CHF patients' cohort. Kaplan–Meier analysis revealed a probable (Log-Rank Test; p = 0.00141) increase in the frequency of the cumulative endpoint during the first year of follow-up in CHF patients with preserved LVEF due to increased serum NGAL level more than 168 ng/ml. According to the univariate model, an elevated serum NGAL level is associated with an increase in the relative risk by 4.2 times (95 % CI 1.78–16.89; p = 0.014). A reduced sodium level less than 142.5 mmol/l was associated with an increase in number of adverse cardiovascular events during the first-year follow- ups by 22 % (HR = 1.22, p = 0.029). After 5 years of follow-up, a decrease in sodium level less than 142.3 mmol/l is also characterized by a probable difference of the cumulative Kaplan–Meier's curves (Cox–Mantel F-Test, p = 0.00287). According to the univariate model of Cox proportional hazards, the relative risk of adverse cardiovascular events in patients with CHF during the 5-year follow-up has a tendency to increase by 1.04 times (95 % CI 0.85–1.27; p = 0.72). Serum NGAL, a marker of renal tubulo-interstitial injury, doesn't lose its properties as a powerful marker of an unfavorable long-term prognosis in patients with CHF with preserved LVEF (HR = 5.96; 95 % CI 1.17–30.50; p = 0.032).

Conclusions. The most powerful factors of the early (1-year) prognosis of adverse cardiovascular events in CHF patients with preserved left ventricular ejection fraction are the marker of tubulointerstitial injury, serum NGAL over 168 ng/ml, as well as the marker of tubulointerstitial dysfunction – the serum sodium level less than 142.5 mmol/l. The electrolyte imbalance, decreased sodium level less than 142.3 mmol/l, remains a powerful marker of an unfavorable long-term 5-year prognosis in CHF patients with preserved left ventricular ejection fraction, meanwhile serum NGAL, a marker of renal tubulointerstitial injury, besides doesn't lose its prognostic value (HR = 5.96; 95 % CI 1.17–30.50; p = 0.032), but also is independent from the parameters of the age (p = 0.409) and gender (p = 0.397) in such patients.

Ниркова дисфункція (НД) залишається найпоширенішим і найзагрозливішим супутнім коморбідним станом, що пов'язаний із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), значно погіршує віддалений прогноз та спричиняє зростання смертності [1]. У цих пацієнтів частота виникнення ниркової дисфункції становить майже 50 % випадків із попередньо нормальною функцією нирок. Це підтверджує, що НД є потужним предиктором смертності у хворих на ХСН [2].

Біомаркери пошкодження тубулоінтерстицію нирок: нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін (NGAL), молекула пошкодження нирок-1 (Kidney injury molecula-1, KIM-1), N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза (NAG) – спочатку визначені як маркери гострого пошкодження нирок, а також пов'язані з частотою та прогресуванням хронічної ниркової недостатності [1,3].

Дослідження показали, що вищі рівні маркерів пошкодження тубулоінтерстицію, молекула пошкодження нирок-1 та N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза спричиняють більш несприятливий прогноз при ХСН незалежно від швидкості клубочкової фільтрації [4].

KIM-1 не міститься в нирках здорових людей, але вивільняється епітеліальними клітинами проксимальних канальців нирок у відповідь на подразнення внаслідок впливу ішемії або токсичного ушкодження [3].

Маркер KIM-1 є також предиктором смертності від усіх причин і повторної госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Buliga-Finis O. N. et al. припустили, що канальцеве ураження нирок при ХСН може бути виявлене і в пацієнтів із нормальною функцією нирок. Отже, KIM-1 є потенційним маркером кардіоренального синдрому з додатковою прогностичною цінністю [5].

Ліпокалін, нейтрофільний желатиназо-асоційований (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin) вважають одним із найінформативніших біомаркерів гострої ниркової недостатності та хронічної хвороби нирок. Показано роль сироваткового NGAL у запальних, атеросклеротичних процесах, а отже його можна використовувати як біомаркер серцево-судинних захворювань і ХСН [6]. NGAL як маркер ниркової дисфункції оцінюють у пацієнтів із ХСН на ранніх стадіях зниження функції нирок, котрі мають високий ризик розвитку кардіоренального синдрому [3].

У хворих на ХСН зростання смертності від усіх причин і збільшення кількості госпіталізацій пов'язують з активацією NGAL у кардіоміоцитах і підвищенням його рівня [7].

Рівень NGAL у сироватці крові може бути підвищеним у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та ХСН, зокрема в пацієнтів без дисфункції нирок, корелює з тяжкістю серцевого захворювання. Крім того, NGAL мав прогностичну значущість в осіб похилого віку без захворювань нирок під час аналізу показників захворюваності та серцево-судинної смертності [1].

У дослідженнях останніх років доведено, що не тільки підвищення маркерів гострого ураження тубулоінтерстицію нирок у хворих на ХСН асоціюється зі збільшенням ризику наближених і віддалених несприятливих кардіоваскулярних подій. Зростання смертності пов'язане також із порушенням функції тубулоінтерстицію, а саме зі змінами електролітного балансу [8].

Гіпонатріємія, яку зазвичай визначають як рівень натрію в сироватці крові <135 ммоль/л, є найпоширенішим електролітним розладом у клінічній практиці; пов'язана з підвищеною захворюваністю та смертністю [9].

Гіпонатріємію виявляють у 20–30 % пацієнтів, госпіталізованих із декомпенсованою серцевою недостатністю. У цих хворих гіпонатріємія є предиктором несприятливих подій, що пов'язані з госпітальною та віддаленою смертністю, незважаючи на корекцію інших прогностичних змінних, включаючи рівень натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) [10].

Крім того, рівень натрію в сироватці крові залишається незалежним предиктором серцевої недостатності, що прогресує, і в амбулаторних пацієнтів із ХСН. Хворі з низьким рівнем натрію в крові мають підвищений ризик смерті – на 22 % зі зниженням рівня натрію в сироватці крові на 2 ммоль/л (ВР 1,22; 95 % ДІ 1,08–1,38) [10].

Втім, досі недостатньо досліджень, які підтвердили б зв'язок між рівнем натрію в сироватці крові та віддаленим прогнозом смертності в пацієнтів із ХСН [11]. Прогностичний вплив ураження тубулоінтерстицію та ниркової дисфункції на п'ятирічну виживаність хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка також достовірно не визначено.

Мета роботи

Дослідити залежність наближеного (1 рік) та віддаленого (5 років) прогнозу у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від порушення функції тубулоінтерстицію нирок.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету в кардіологічному відділенні КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР (м. Запоріжжя). Під час дослідження дотримувалися стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Етичним комітетом Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 88 хворих (41 (46,6 %) чоловік, 47 (53,4 %) жінок) на ХСН ішемічного ґенезу, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA; 67 % (n = 59) осіб – із синусовим ритмом, 33 % (n = 29) – із фібриляцією передсердь. Хворі з синусовим ритмом і фібриляцією передсердь зіставні за віком (70,30 ± 10,16 року проти 69,59 ± 8,45 року, p = 0,483), зростом (167,20 ± 10,21 см проти 170,24 ± 8,68 см, p = 0,345), масою тіла (80,21 ± 17,66 кг проти 86,93 ± 19,92 кг, p = 0,317), площею поверхні тіла (1,89 ± 0,23 м^2 проти 1,97 ± 0,24 м^2, p = 0,153). Діагноз ХСН ішемічного ґенезу встановили відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2021) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [12].

Для визначення концентрації NGAL використовували набір реактивів E-EL-H0096, ELISA Kit (Elabscience, США). Чутливість – 0,10 нг/мл. Діапазон вимірювання набору становить 0,16–10,00 нг/мл із варіацією коефіцієнта внутрішнього аналізу <10 %. Рівні NGAL наведено у нг/мл.

Для визначення концентрації NAG використовували набір реактивів ELISA Kit для імуноферментного аналізу SEA 069 Hu (Cloud-Clone Corp., США). Чутливість – на рівні <0,54 нг/мл. Діапазон вимірювання набору становить 1,56–100,00 нг/мл із варіацією коефіцієнта внутрішнього аналізу <10 %. Рівні NAG наведено у нг/мл.

Для визначення рівня (KIM-1) у сечі використовували набори ELISA kit для імуноферментного аналізу SEA 785 Hu (Cloud-Clone Corp., США). Чутливість – <28 пг/мл. Діапазон вимірювання набору становить 78,000–5,000 пг/мл із варіацією коефіцієнта внутрішнього аналізу <10 %. Рівні KIM-1 наведено у пг/мл.

Кумулятивними кінцевими точками вважали смерть, інфаркт міокарда, інсульт, прогредієнтну серцеву недостатність, прогресуючу стенокардію.

Статистично дані опрацювали, використавши пакет програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) і MedCalc 10.2.0.0. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Параметри, що мали нормальний розподіл, наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення (M ± SD). Для показників із розподілом, що відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведено як медіана, нижній і верхній квартилі (Me (Q25; Q75)). Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи критерії Стьюдента (для нормального розподілу ознак) та Манна–Вітні (для розподілу ознак, що відрізняються від нормального). Розрахували відносний ризик одно- та п'ятирічної сумарної кумулятивної кінцевої точки. Дані наведено як відносний ризик і довірчі інтервали (ДІ). Для виявлення оптимальної точки розподілу рівня кількісних ознак (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) виконали ROC-аналіз із побудовою характеристичної кривої. Для оцінювання функції виживання застосували метод множинних оцінок Каплана–Меєра та модель пропорційних ризиків Кокса. Для порівняння виживаності у групах застосували Log-rank test, Cox-Mantel F-Test. Відмінності вважали вірогідними при значеннях p < 0,05.

Результати

У хворих на ХСН ішемічного ґенезу, залучених до нашого дослідження, критичними точками маркерів ураження тубулоінтерстицію визначено: для KIM-1 у сечі – >2316 пг/мл, NAG у сечі – >37,7 нг/мл, NGAL у сироватці – >168 нг/мл. Відповідно до критичних точок розподілу маркерів ураження тубулоінтерстицію, в дослідженій когорті хворих на ХСН підвищений рівень NGAL у сироватці зафіксовано у 72,5 % випадків, KIM-1 у сечі – у 52,0 %, NAG у сечі – у 42,0 % [1].

Для з'ясування залежності наближеного та віддаленого прогнозу несприятливих серцево-судинних подій у когорті хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) побудували кумулятивні криві Каплана–Меєра на двох часових відрізках – через 1 та 5 років спостереження.

За 365 днів спостереження зафіксували 7 кумулятивних кінцевих точок, що становило 7,9 % від загальної кількості випадків.

Аналіз наближеного прогнозу (365 днів) у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ не показав достовірної різниці за частотою досягнення кумулятивної точки від вихідного рівня двох маркерів ураження тубулоінтерстицію: KIM-1 (Log-Rank Test: WW = -0,6253; Sum = 4,8434; Var = 1,2455; Test statistic = -0,560283, p = 0,57529) та NAG (Log-Rank Test: WW = -0,1869; Sum = 4,8434; Var = 1,1234; Test statistic = -0,176356, p = 0,86001). За результатами аналізу пропорційних ризиків Кокса, визначена лише тенденція до збільшення ризику несприятливих подій у разі підвищення рівня

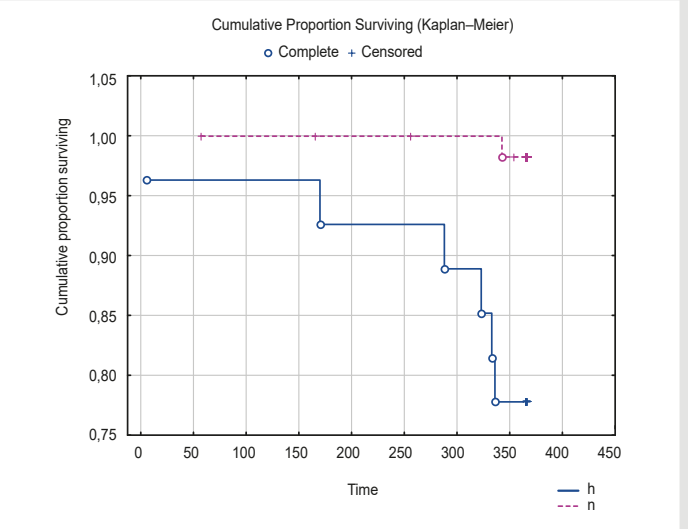

Рис. 1. Частота досягнення кумулятивних кінцевих точок впродовж першого року спостереження у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від концентрації сироваткового NGAL; різниця статистично вірогідна (Log-Rank Test; WW = 3,9182; Sum = 6,9130; Var = 1,5065; Test statistic = 3,192328; p = 0,00141).

Група h (high level NGAL): хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним рівнем біомаркера NGAL; **група n (normal level NGAL):** хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і нормальним рівнем біомаркера NGAL.

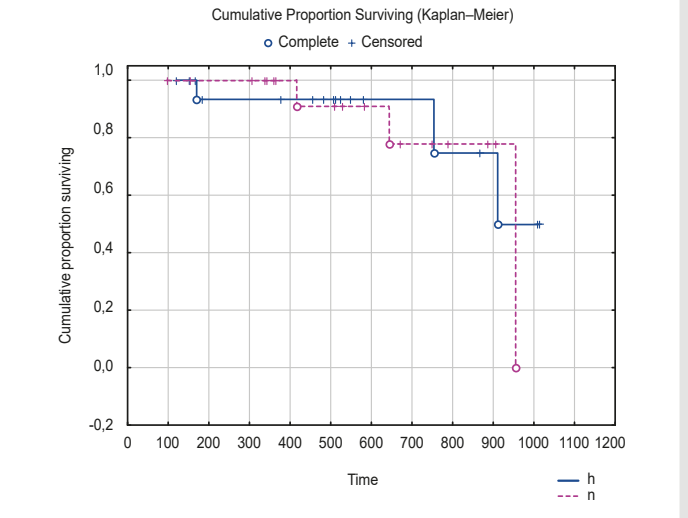

Рис. 2. Частота настання кумулятивних кінцевих точок протягом 5-річного спостереження у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від концентрації KIM-1 у сечі, різниця статистично не вірогідна (Log-Rank Test; WW = -0,3945; Sum = 5,1465; Var = 1,3234; Test statistic = -0,342928; p = 0,73165).

Група h (high level KIM-1): хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним рівнем біомаркера KIM-1; **група n (normal level KIM-1)**: хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і нормальним рівнем біомаркера KIM-1.

KIM-1 (ВР = 1,66; 95 % ДІ 0,2796–9,8371; p = 0,5795) та NAG (ВР = 1,1712; 95% ДІ 0,1973–6,9511; p = 0,8626) у цих хворих на ХСН.

Разом із тим, маркер ураження тубулоінтерстицію – сироватковий NGAL – визначено як потужний критерій наближеного прогнозу у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. Так, у результаті аналізу Каплана–Меєра *(рис. 1)* виявили вірогідне (Log-Rank Test; WW = 3,9182; Sum = 6,9130; Var = 1,5065; Test statistic = 3,192328; p = 0,00141) зростання частоти настання кумулятивної кінцевої точки впродовж першого року спостереження у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, коли вміст NGAL у сироватці підвищений, – >168 нг/мл.

Аналіз пропорційних ризиків Кокса також підтвердив залежність між ураженням тубулоінтерстицію нирок і частотою несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ впродовж першого року спостереження. Відповідно до уніваріантної моделі, збільшення вмісту сироваткового NGAL >168 нг/мл асоціюється зі збільшенням відносного ризику в 4,2 раза (95 % ДІ 1,78–16,89; p = 0,014).

Суттєвий вплив на показник кінцевої кумулятивної точки за перший рік спостереження чинили зміни електролітного балансу сироватки крові хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. Так, зниження вмісту натрію менше ніж 142,5 ммоль/л асоціювалося зі зростанням кількості несприятливих серцево-судинних подій на кінець першого року спостереження на 22 % (ВР = 1,22, 95 % ДІ 1,02–1,45; p = 0,029).

Отже, найчутливішим маркером ураження тубулоінтерстицію нирок у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ є сироватковий NGAL, а збільшення його рівня асоціюється зі збільшенням кількості несприятливих серцево-судинних подій впродовж першого року спостереження. Порушення функції тубулоінтерстицію, що призводить до зниження вмісту сироваткового натрію менше за 142,5 ммоль/л, також є потужним чинником несприятливого наближеного (1 рік) прогнозу у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ.

Наступний етап дослідження передбачав вирішення питання про те, чи впливає ураження (підвищення сироваткового NGAL) та порушення функції (зниження вмісту натрію) тубулоінтерстицію нирок на віддалений (5-річний) прогноз у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ.

За період 5-річного спостереження зареєстрували 11 кумулятивних кінцевих точок, що становило 12,5 % випадків.

Аналіз частоти настання кінцевих точок залежно від рівня біомаркера KIM-1 в сечі *(рис. 2)* не виявив достовірної різниці між групами дослідження. Так, одержали однакові результати розподілу кінцевих точок у групі хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним або нормальним рівнем біомаркера KIM-1 (Log-Rank Test, p = 0,73165).

Аналіз частоти настання кінцевих точок залежно від рівня біомаркера NAG у сечі *(рис. 3)* не показав достовірної різниці між групами дослідження: 12,5 % – у групі хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним рівнем NAG проти 25,0 % – у групі пацієнтів із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, нормальним рівнем NAG (Log-Rank Test, p = 0,90356).

Аналіз частоти настання кінцевих точок залежно від рівня біомаркера NGAL у сироватці крові *(рис. 4)* не виявив достовірної різниці між групами дослідження: 15,38 % – у групі хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним рівнем NGAL проти 18,18 % – у групі пацієнтів із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, нормальним рівнем NGAL (Log-Rank Test, p = 0,65724).

Згідно з результатами регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса, збільшення вихідного вмісту сироваткового NGAL навіть через 5 років спостереження має суттєвий вплив на віддалений прогноз у хворих на ХСН. За даними уніваріантної моделі, відбувається зростання відносного ризику несприятливих серцево-судинних подій в 5,96 раза (95 % ДІ 1,17–30,50; p = 0,032). Після включення до прогностичної моделі віку хворих її статистична потужність не знижується, а вплив показника NGAL залишається на вірогідному рівні (ВР = 5,62; 95 % ДІ 1,09–28,97; p = 0,040). Отже, стандартизація за віком (ВР = 0,97; 95 % ДІ 0,89–1,04; p = 0,409) не змінює прогностичної значущості мультиваріантної моделі показника NGAL (p < 0,05).

Зіставні дані одержали для мультиваріантної моделі прогнозу з залученням показника NGAL та статі хворих; достовірність мультиваріантної моделі – менше ніж <0,05. Зазначимо, що показник NGAL вірогідно збільшує ризик несприятливих подій у хворих на ХСН (ВР = 6,47; 95 % ДІ 1,25–33,45; p = 0,026), а вплив статі не зафіксували (ВР = 1,92; 95 % ДІ 0,42–8,58; p = 0,397). Отже, ані стать, ані вік не впливають на прогностичні властивості підвищеного вихідного показника NGAL у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ навіть через 5 років спостереження.

Для визначення граничних значень плазмової концентрації натрію в цих пацієнтів виконали ROC-аналіз *(рис. 5)*. Встановили, що точка розподілу показника плазмової концентрації натрію на п'ятому році спостереження – ≤142,3 ммоль/л (площа під кривою – 0,597; стандартна похибка – 0,0904; 95 % ДІ 0,487–0,700; z-statistic – 1,071; p = 0,2843).

Аналіз Каплана–Меєра *(рис. 6)* показав, що навіть через 5 років спостереження зниження вмісту натрію в сироватці чинить суттєвий вплив на віддалений прогноз у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. Так, зниження вмісту натрію нижче за 142,3 ммоль/л характеризується вірогідним розходженням кумулятивних кривих на 5 році спостереження (Cox-Mantel F-Test, T1 = 6,882592, T2 = 5,117408, F (4,18) = 6,052217, p = 0,00287).

Згідно з уніваріантною моделлю пропорційних ризиків Кокса, відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН протягом 5 років спостереження має тенденцію до зростання в 1,04 раза (95 % ДІ 0,85–1,27; p = 0,72) при плазмовій концентрації натрію ≤142,3 ммоль/л.

Отже, електролітний дисбаланс, а саме зниження вмісту натрію ≤142,3 ммоль/л залишається потужним маркером несприятливого віддаленого прогнозу у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, а маркер ураження тубулоінтерстицію нирок – сироватковий NGAL – не втрачає прогностичного значення та не залежить від віку та статі хворих.

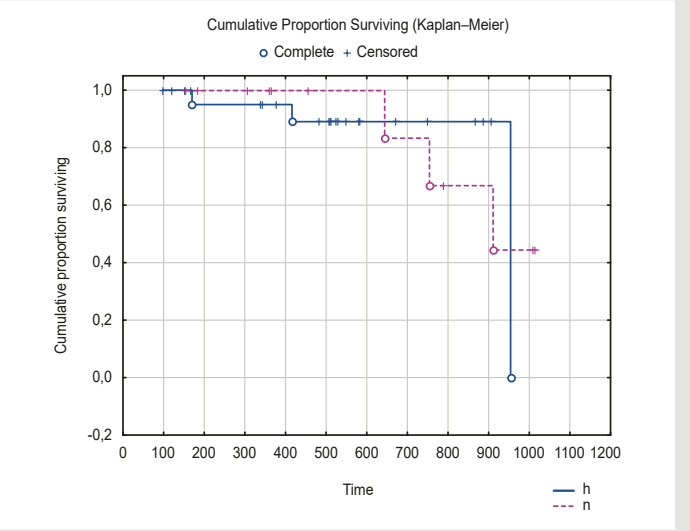

Рис. 3. Частота досягнення кумулятивних кінцевих точок під час 5-річного спостереження у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від рівня NAG у сечі, різниця статистично не вірогідна (Log-Rank Test; WW = 0,13141; Sum = 5,1465; Var = 1,1763; Test statistic = 0,1211596; p = 0,90356).

Група h (high level NAG): хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним рівнем біомаркера NAG; **група n (normal level NAG):** хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і нормальним рівнем біомаркера NAG.

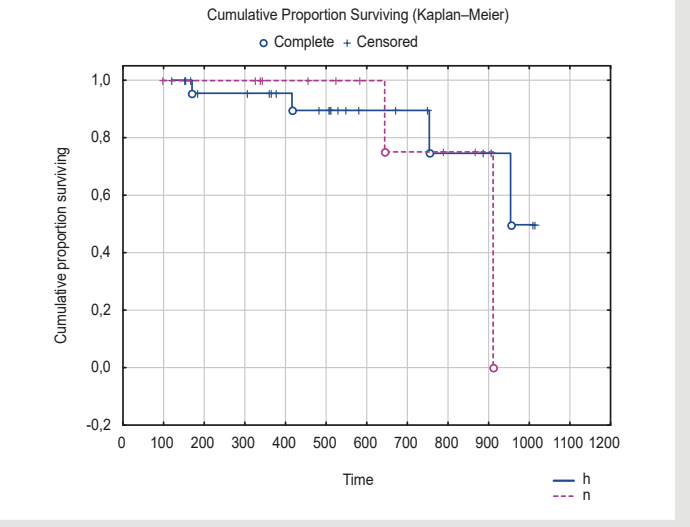

Рис. 4. Частота досягнення кумулятивних кінцевих точок впродовж 5-річного спостереження у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від концентрації сироваткового NGAL, різниця статистично не вірогідна (Log-Rank Test, WW = -0,4665; Sum = 5,1475; Var = 1,1052; Test statistic = -0,443720; p = 0,65724).

Група h (high level NGAL): хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним рівнем біомаркера NGAL; **група n (normal level NGAL)**: хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і нормальним рівнем біомаркера NGAL.

Обговорення

У дослідженні Bio-SHiFT показано роль NAG і KIM-1 як маркерів для визначення ступеня пошкодження канальців нирок. Встановили, що NAG є маркером канальцевої дисфункції, який характеризується раннім початковим підвищенням, а KIM-1 може бути кількісним маркером ураження тубулоінтерстицію; це доводить його більшу прогностичну значущість при ХСН [4].

У дослідженні GISSI-HF доведено, що визначення KIM-1 і NAG у сечі можна використовувати як діагностичний тест для раннього виявлення тубулоінтерстиціального пошкодження у хворих на ХСН із легкою дисфункцією нирок, адже у таких пацієнтів

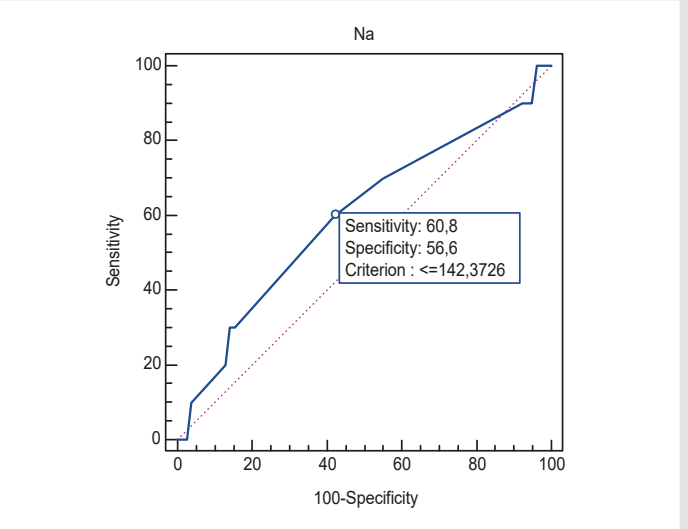

Рис. 5. Точка розподілу показника 5-річного моніторингу плазмової концентрації натрію ≤142,3 ммоль/л; чутливість – 60,8 %, специфічність – 56,6 %, p = 0,2843.

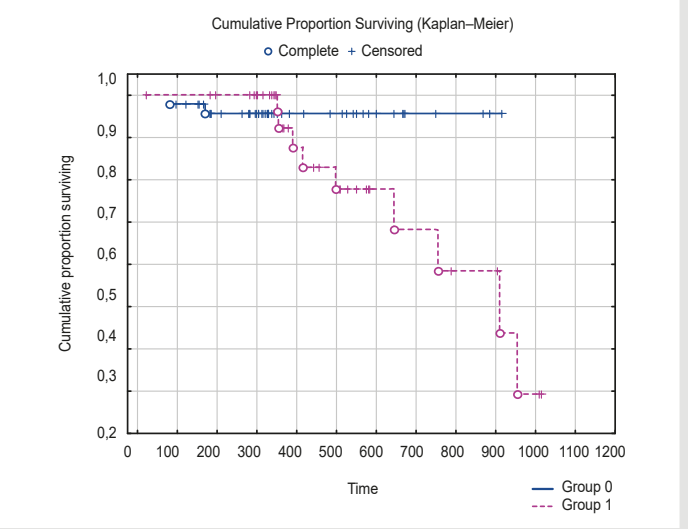

Рис. 6. Частота настання кумулятивних кінцевих точок протягом 5-річного спостереження у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від концентрації натрію (Cox-Mantel F-Test; T1 = 6,882592; T2 = 5,117408; F (4,18) = 6,052217; p = 0,00287). **Група 0:** хворі з рівнем натрію понад 142,3 ммоль/л; **група 1:** хворі з рівнем натрію менше ніж 142,3 ммоль/л.

воно має несприятливе прогностичне значення. Пацієнти з нирковою дисфункцією і високим рівнем NAG мали вдвічі більші шанси померти впродовж 1,2 року порівняно з пацієнтами з низьким NAG і нормальною функцією нирок [13].

За висновками F. N. Haredasht et al., підвищення KIM-1 і NAG відбувається протягом перших годин після пошкодження нирок. Серед потенційних переваг цих біомаркерів – очевидна специфічність для ішемічного ураження нирок. Автори наголосили, що рівні KIM-1 і NAG у сечі значно підвищувались при гострому ураженні нирок [14].

В одному з останніх досліджень аналізували KIM-1 у сечі при хронічній та гострій серцевій недостатності щодо діагностичних і прогностичних можливостей серцевих подій [15]. Встановлено, що KIM-1 – незалежний предиктор для комбінованої кінцевої точки прогресування хронічної хвороби нирок та смертності від усіх причин. Цей маркер ураження тубулоінтерстицію передує переходу від діагностичного маркера гострого ураження нирок до маркера кардіоренального синдрому другого типу [15].

Встановили, що рівень KIM-1 у сечі часто підвищений у пацієнтів із серцевою недостатністю та корелює з тяжкістю захворювання. Отже, рівень KIM-1 у сечі можна використовувати для прогнозування кардіоренального синдрому, надалі він може бути пов'язаний із віддаленими клінічними результатами у пацієнтів із ХСН [16].

У нашому дослідженні показано, що маркери гострого ураження тубулоінтерстицію нирок можуть бути показниками прогнозу виживаності хворих на ХСН впродовж перших шести місяців. Довели переваги сироваткового рівня NGAL над показниками маркерів KIM-1 і NAG у сечі.

Щодо п'ятирічної виживаності, наші дані також збігаються з результатами дослідження A. Atici et al. [17], які не підтвердили переваги KIM-1 у прогнозуванні кардіоренального синдрому при декомпенсованій ХСН. Крім того, у роботі E. Y. M. Chung et al. не доведено роль маркера KIM-1 у сечі під час прогнозування стійкого порушення функції нирок або смертності від усіх причин у пацієнтів із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю [18]. Прогностична користь KIM-1 не доведена й у дослідженні за участю хворих на ХСН [13].

Втім, є докази доцільності визначення KIM-1 у хворих на ХСН під час тривалого спостереження – понад 10 років. Так, у дослідженні Health ABC та LIFE показано: підвищення KIM-1 у сечі пов'язане з ризиком ХСН, асоціюється з підвищеним ризиком смертності у людей похилого віку (медіана спостереження – 12,4 року) [19].

У дослідженні K. Fu et al. встановлено, що рівень NAG у сечі при госпіталізації може сприяти виявленню пацієнтів із високим ризиком несприятливих подій. Ці дані підтверджують діагностичну роль NAG у сечі для оцінювання віддаленого прогнозу у хворих на гостру серцеву недостатність [20].

У дослідження GALLANT показано, що рівень NAG у сечі значущо пов'язаний із прогнозом при ХСН, а NGAL має прогностичне значення поряд із натрійуретичними пептидами при гострій серцевій недостатності [21].

NAG сечі як прогностичний маркер в осіб із хронічними захворюваннями також вивчали при ХСН і діабеті. У двох клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із ХСН і нормальною функцією нирок встановлено: NAG сечі пов'язаний із дисфункцією лівого шлуночка та прогнозував смертність від усіх причин і повторну госпіталізацію при застійній серцевій недостатності [22].

Згідно з висновками S. Jana et al., як маркер прогресуючого хронічного ураження нирок NAG «працює» не так добре, як KIM-1 або NGAL, але є показником гострого пошкодження нирок після кардіохірургічного втручання [3].

Romejko K. et al. визначили NGAL у сироватці та сечі як чутливий ранній маркер порушення функції ни-

рок у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями, передусім у хворих на ХСН [6].

У дослідженні GALLANT доведено, що плазмовий рівень NGAL на час виписки з лікарні хворих на гостру серцеву недостатність слід вважати потужним предиктором ефективності лікування на 30 добу спостереження. NGAL виявився не тільки предиктором ризику пошкодження нирок, але й загальним маркером підвищеного ризику серцево-судинних подій у хворих на гостру серцеву недостатність [21].

У дослідженні X. Chen et al. показано: підвищений сироватковий рівень NGAL асоціювався з гіршим відновленням ФВ ЛШ через 6 місяців після інфаркту міокарда. Встановили, що підвищення NGAL відбувається через 7 днів після інфаркту міокарда і залежить від активації мінералокортикоїдних рецепторів. Автори зафіксували підвищений рівень NGAL у плазмі крові у хворих на ІХС навіть без дисфункції нирок і довели кореляцію ступеня підвищення NGAL з тяжкістю серцевого захворювання [23].

Прогностичне значення NGAL у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями доведено в дослідженнях останніх років. У роботі K. Romejko et al. показано, що у хворих на ІХС із рівнем сироваткового NGAL понад 127 нг/мл частота розвитку інфаркту міокарда в 12 разів вища, особливо з елевацією сегмента ST порівняно з іншими гострими проявами ІХС [6].

Крім того, у дослідженні J. J. H. Chong et al. показано: підвищення сироваткового NGAL корелює з вищими ризиками несприятливих кардіоваскулярних подій у жінок похилого віку з ІХС у віддалених періодах [7].

У нашому дослідженні рівень сироваткового NGAL асоціювався зі збільшенням кількості несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ у першій рік спостереження, а групи хворих на ХСН із нормальним і підвищеним рівнем NGAL через п'ять років спостереження за цим показником достовірно не відрізнялись.

Згідно з результатами нашого дослідження, порушення функції тубулоінтерстицію у хворих на ХСН виявилося більш значущим фактором ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХСН і через один, і через п'ять років спостереження. Особливу увагу приділили з'ясуванню ролі вмісту електроліту натрію на прогноз у хворих на ХСН. Як відомо, безпосередню участь у регуляції електролітного балансу бере тубулоінтерстицій нирок. Канальцевим сегментом для реабсорбції є дистальний звивистий каналець. Розрізняють первинний активний транспорт натрію на базолатеральній мембрані та вторинний активний транспорт на апікальній мембрані через Na-Cl симпортер і канали. Цей процес регулюється альдостероном у дистальній частині. Альдостерон націлюється на клітини дистальної частини звивистого канальця, викликаючи синтез і утримання апікального Na і K каналу, а також синтез Na-K АТФази. При переважному ушкодженні проксимальних відділів нефрона порушується реабсорбція органічних сполук (глюкози, амінокислот, білка, сечовини, лактату), а також бікарбонатів, фосфатів, Cl^+ , K^+ , а при пошкодженнях дистальних відділів ниркових канальців порушуються процеси реабсорбції Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, води [24].

За даними V. Shah et al., гіпонатріємія легкого та середнього ступенів тяжкості була незалежним чинником річної смертності. Хоча залежність між концентрацією натрію та смертністю не мала лінійного характеру, зменшення вмісту натрію на 1 ммоль/л нижче за 142,9 ммоль/л збільшувало рівень смертності на 10 % (ВР = 1,10; 95 % ДІ 1,07–1,12; p < 0,0001) [25].

Ці дані підтверджено у дослідженні Y. Su et al. У Китаї в когорті хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ гіпонатріємія при надходженні пацієнта до стаціонара значущо пов'язана зі смертністю від усіх причин, повторною госпіталізацією, інсультом впродовж 24 місяців [26].

Rao J. et al. акцентували на збільшенні відносного ризику 90-денної повторної госпіталізації та смертності на 34 % у хворих із гіпонатріємією та низьким рівнем гематокриту (ВР = 1,34, p = 0,038) [27].

У багатоцентровому дослідженні DAPA-HF також оцінювали імовірність несприятливих подій залежно від рівня натрію. Аналіз з використанням базового рівня натрію як безперервної змінної показав: спостерігали лінійне збільшення частоти несприятливих подій на 5 % для первинної кінцевої точки, на 6 % – для смертності від серцево-судинних та усіх причин при кожному зниженні на 1 ммоль/л концентрації натрію нижче за 142 ммоль/л [10].

У нашому дослідженні виживаності хворих за перший рік граничний рівень натрію становив ≤142,5 ммоль/л, асоціювався зі збільшенням відносного ризику досягнення кінцевої кумулятивної точки на 22 % (ВР = 1,22, p = 0,029).

При аналізі показників виживаності за п'ять років встановили: пороговий рівень натріємії майже не змінився. Гіпонатріємія ≤142,3 ммоль/л мала тенденцію до збільшення відносного ризику досягнення кінцевої кумулятивної точки в 1,04 раза (ВР = 1,04; 95 % ДІ 0,85–1,27; p = 0,72).

Результати, зіставні з нашими даними, наведено в дослідженні HARVEST, де оцінювали прогностичну роль вмісту натрію при госпіталізації, протягом 90-денного періоду, а також вивчали чотирирічну виживаність хворих на гостру серцеву недостатність. Доведено роль гіпонатріємії як значущого предиктора серцево-судинної смертності (ВР = 1,76; 95% ДІ: 1,39–2,23, p < 0,001), а також загальної смертності (ВР = 1,64; 95 % ДІ: 1,40–1,93, p < 0,001) у цих пацієнтів [28].

У дослідженні MIMIC 3 [11] отримали результати, аналогічні нашим: рівні сироваткового натрію ≤137,5 ммоль/л пов'язані з асоційованим множинним ризиком 30-, 90-, 365-денної і 4-річної смертності від усіх причин у пацієнтів із ХСН.

Отже, рівень натрію в сироватці крові – економічно ефективний і доступний показник аналізу крові, який можна використовувати для визначення ступеня тяжкості серцевої недостатності та прогнозування найближчих і віддалених ризиків смерті в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [11].

Висновки

1. Найпотужнішими чинниками наближеного (1 рік) прогнозу несприятливих серцево-судинних подій

у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка є маркер ураження тубулоінтерстицію нирок – сироватковий NGAL понад 168 нг/мл, а також маркер порушення функції тубулоінтерстицію – вміст сироваткового натрію менше за 142,5 ммоль/л.

2. Електролітний дисбаланс, а саме зниження вмісту натрію ≤142,3 ммоль/л залишається потужним маркером несприятливого віддаленого 5-річного прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, а маркер ураження тубулоінтерстицію нирок – сироватковий NGAL – не втрачає прогностичного значення (ВР = 5,96; 95 % ДІ 1,17–30,50; p = 0,032), не залежить від віку (p = 0,409) та статі (p = 0,397) хворих.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні прогностичного значення гіпонатріємії у прогнозі виживаності хворих із різними фенотипами ХСН (зі зниженою та проміжною ФВ ЛШ).

Фінансування
Дослідження виконане в рамках НДР «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (дисметаболічний синдром, порушення мозкового кровообігу)», держреєстрація № 0123U100222 (2022–2027).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 28.12.2023
Після доопрацювання / Revised: 15.01.2024
Схвалено до друку / Accepted: 18.01.2024

Відомості про авторів:
Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9865-4325
Лисенко В. А., д-р філософії, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7502-0127
Світлий М. О., магістр 2 року навчання, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Information about the authors:
Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Lysenko V. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Svitlyi M. O., student of the 2nd year study master's degree, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Lysenko VA, Syvolap VV, Potapenko MS. The relationship between systolic function and serum NGAL levels in patients with chronic heart failure of ischemic origin. Zaporozhye Medical Journal, 2021;23(2):184-8. doi: 10.14739/2310-1210.2021.2.223741
2. Miyamori D, Tanaka M, Sato T, Endo K, Mori K, Mikami T, et al. Coexistence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease Is a More Potent Risk Factor for Ischemic Heart Disease. J Am Heart Assoc. 2023;12(14):e030269. doi: 10.1161/JAHA.123.030269
3. Jana S, Mitra P, Roy S. Proficient Novel Biomarkers Guide Early Detection of Acute Kidney Injury: A Review. Diseases. 2022;11(1):8. doi: 10.3390/diseases11010008
4. Brankovic M, Akkerhuis KM, Hoorn EJ, van Boven N, van den Berge JC, Constantinescu A, et al. Renal tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure: Clinical determinants and relation to prognosis (Bio-SHiFT study). Clin Cardiol. 2020;43(6):630-8. doi: 10.1002/clc.23359
5. Buliga-Finis ON, Ouatu A, Badescu MC, Dima N, Tanase DM, Richter P, et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. Diagnostics (Basel). 2022;12(4):773. doi: 10.3390/diagnostics12040773
6. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). Int J Mol Sci. 2023;24(13):10470. doi: 10.3390/ijms241310470
7. Chong JJH, Prince RL, Thompson PL, Thavapalachandran S, Ooi E, Devine A, et al. Association Between Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cardiac Disease Hospitalizations and Deaths in Older Women. J Am Heart Assoc. 2019;8(1):e011028. doi: 10.1161/JAHA.118.011028
8. Lysenko VA, Syvolap VV. Independent predictors of adverse cardiovascular events in patients with CHF of ischemic origin. East European Scientific Journal. 2021;69(5):33-7. doi: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.1.69.42
9. Christopoulou E, Liamis G, Naka K, Touloupis P, Gkartzonikas I, Florentin M. Hyponatremia in Patients with Heart Failure beyond the Neurohormonal Activation Associated with Reduced Cardiac Output: A Holistic Approach. Cardiology. 2022;147(5-6):507-20. doi: 10.1159/000526912
10. Yeoh SE, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Relationship of Dapagliflozin With Serum Sodium: Findings From the DAPA-HF Trial. JACC Heart Fail. 2022;10(5):306-18. doi: 10.1016/j.jchf.2022.01.019
11. Peng S, Peng J, Yang L, Ke W. Relationship between serum sodium levels and all-cause mortality in congestive heart failure patients: A retrospective cohort study based on the Mimic-III database. Front Cardiovasc Med. 2023;9:1082845. doi: 10.3389/fcvm.2022.1082845
12. Voronkov LH, Amosova KM, Dziak HV, Zharinov OY, Kovalenko VM, Korkushko OV, et al. Rekomendatsii Asotsiatsii k ardiolohiv Ukrainy z diahnostyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany. 2017;1(Suppl 1):1-66. Ukrainian.
13. Josa-Laorden C, Rubio-Gracia J, Sánchez-Marteles M, Torcal P, Garcés-Horna V, Sola-Martínez A, et al. Elevated urinary kidney injury molecule 1 at discharge strongly predicts early mortality following an episode of acute decompensated heart failure. Pol Arch Intern Med. 2022;132(9):16284. doi: 10.20452/pamw.16284
14. Haredasht FN, Vanhoutte L, Vens C, Pottel H, Viaene L, De Corte W. Validated risk prediction models for outcomes of acute kidney injury: a systematic review. BMC Nephrol. 2023;24(1):133. doi: 10.1186/s12882-023-03150-0
15. Łagosz P, Biegus J, Urban S, Zymliński R. Renal Assessment in Acute Cardiorenal Syndrome. Biomolecules. 2023;13(2):239. doi: 10.3390/biom13020239
16. Zdanowicz A, Urban S, Ponikowska B, Iwanek G, Zymliński R, Ponikowski P, et al. Novel Biomarkers of Renal Dysfunction and Congestion in Heart Failure. J Pers Med. 2022;12(6):898. doi: 10.3390/jpm12060898
17. Atici A, Emet S, Toprak ID, Cakmak R, Akarsu M, Tukek T. The role of kidney injury molecule-1 in predicting cardiorenal syndrome type 1 after diuretic treatment. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2019;4:e208-14. doi: 10.5114/amsad.2019.87305
18. Chung EY, Trinh K, Li J, Hahn SH, Endre ZH, Rogers NM, et al. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. Front Cardiovasc Med. 2022;9:868658. doi: 10.3389/fcvm.2022.868658
19. Sheshadri A, Lai M, Hsu FC, Bauer SR, Chen SH, Tse W, et al. Structured Moderate Exercise and Biomarkers of Kidney Health in Sedentary Older Adults: The Lifestyle Interventions and Independence for Elders Randomized Clinical Trial. Kidney Med. 2023;5(11):100721. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100721
20. Fu K, Hu Y, Zhang H, Wang C, Lin Z, Lu H, et al. Insights of Worsening Renal Function in Type 1 Cardiorenal Syndrome: From the Pathogenesis, Biomarkers to Treatment. Front Cardiovasc Med. 2021;8:760152. doi: 10.3389/fcvm.2021.760152
21. Kenneally LF, Lorenzo M, Romero-González G, Cobo M, Núñez G, Górriz JL, et al. Kidney function changes in acute heart failure: a

practical approach to interpretation and management. Clin Kidney J. 2023;16(10):1587-99. doi: 10.1093/ckj/sfad031
22. Otaki Y, Watanabe T, Shimizu M, Tachibana S, Sato J, Kobayashi Y, et al. Renal tubular damage and clinical outcome in heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease. ESC Heart Fail. 2023;10(4):2458-68. doi: 10.1002/ehf2.14378
23. Chen X, Li X, Zhang K, Lian K, Zhang W, Song Y, et al. The role of a novel mineralocorticoid receptor antagonist, finerenone, in chronic kidney disease: mechanisms and clinical advances. Clin Exp Nephrol. 2024;28(2):125-35. doi: 10.1007/s10157-023-02413-2
24. Ogobuiro I, Tuma F. Physiology, Renal. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339/
25. Shah V, Jahan N. Prognostic Significance of Hyponatremia in ST-elevation Myocardial Infarction/Heart Failure Patients. Cureus. 2019;11(9):e5673. doi: 10.7759/cureus.5673
26. Su Y, Ma M, Zhang H, Pan X, Zhang X, Zhang F, et al. Prognostic value of serum hyponatremia for outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: An observational cohort study. Exp Ther Med. 2020;20(5):101. doi: 10.3892/etm.2020.9231
27. Rao J, Ma Y, Long J, Tu Y, Guo Z. The combined impact of hyponatremia and hematocrit on the risk for 90-day readmission and death in patients with heart failure: dilutional hyponatremia versus depletional hyponatremia. Ann Saudi Med. 2023;43(1):17-24. doi: 10.5144/0256-4947.2023.17
28. Sarastri Y, Zebua JI, Lubis PN, Zahra F, Lubis AC. Admission hyponatraemia as heart failure events predictor in patients with acute heart failure. ESC Heart Fail. 2023;10(5):2966-72. doi: 10.1002/ehf2.14472