

УДК 616.831-005:616-61-036.12-07.001.33

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.4.2020.218553>Фломін Ю.В.¹, Іванов Д.Д.³ , Червонописька О.М.¹, Гур'янов В.Г.², Соколова Л.І.²¹Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, Україна³Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

Частота, ступінь та предиктори ренальної дисфункції в пацієнтів із мозковим інсультом

For citation: *Роски*. 2020;9(4):206-214. doi: [10.22141/2307-1257.9.4.2020.218553](https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.4.2020.218553)

Резюме. Мета — оцінка частоти та ступеня тяжкості ренальної дисфункції в пацієнтів із мозковим інсультом (МІ) та визначення предикторів помірного чи тяжкого зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). **Матеріали та методи.** Проведено аналіз даних 360 пацієнтів із верифікованим діагнозом МІ, які у 2010–2018 рр. були госпіталізовані в різні періоди МІ. У всіх учасників при надходженні на автоматичному аналізаторі DiaSys respnors® 920 був визначений рівень креатиніну в крові, а потім за формулою СКД-ЕРІ визначена рШКФ. Показники рШКФ від 89 до 60 мл/хв/1,73 м² вважали легким, а < 60 мл/хв/1,73 м² — помірним чи тяжким зниженням рШКФ. Якісні зміни відображені як число та проценти, кількісні зміни — за допомогою медіани та міжквартильного інтервалу (МКІ). Аналіз даних проводився з використанням пакета MedCalc® Statistical Software. **Результати.** У вибірці жінки становили 41,7 %, медіана віку становила 66 років (МКІ 58–75), у 301 (83,6 %) пацієнта діагностовано ішемічний інсульт (ІІ), медіана початкової оцінки за National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) — 10 балів (МКІ 6–17). У учасників документовано високу частоту основних судинних факторів ризику: 82,2 % страждали від артеріальної гіпертензії (АГ), 36,4 % — від фібриляції передсердь, 28,6 % — від цукрового діабету, 30,6 % — від ожиріння, 14,7 % були курцями, 16,4 % зловживали алкоголем, а у 23,3 % осіб МІ був повторним. Показники рШКФ варіювали від 11,1 до 174,7 мл/хв/1,73 м² (медіана 87,8, МКІ 62,5–98,5). У 55,0 % пацієнтів рШКФ була знижена, зокрема в 32,2 % спостерігалось легке, а у 22,8 % — помірне чи тяжке зниження. Значущих відмінностей за рШКФ при різних типах МІ не виявлено, але зниження рШКФ частіше спостерігалось при кардіоемболічних ІІ порівняно з атеротромботичними ІІ: 63,2 та 47,9 % відповідно ($p < 0,05$). Згідно з результатами багатого факторного аналізу, незалежними предикторами помірного чи тяжкого зниження рШКФ виявились вік пацієнта (відношення шансів (ВШ) 1,02; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,00–1,05, у середньому на кожен додатковий рік, $p = 0,044$), чоловіча стать (ВШ 5,2; 95% ДІ 2,7–9,9; $p < 0,001$) та наявність в анамнезі АГ (ВШ 2,7; 95% ДІ 1,2–6,4; $p = 0,022$). Модель, побудована на основі трьох виокремлених факторів, виявилася адекватною, але площа під кривою AUC = 0,70 (95% ДІ 0,65–0,75) свідчить про помірний зв'язок. **Висновки.** Ренальну дисфункцію мають більше половини пацієнтів із МІ, і майже в 1/4 випадків спостерігається помірне чи тяжке зниження рШКФ (хронічна хвороба нирок 3–5-ї стадії). Оскільки АГ є предиктором помірної чи тяжкої ренальної дисфункції в пацієнтів із МІ, кращий контроль АГ (передусім за допомогою інгібіторів ренін-ангіотензинової системи) може бути дієвим способом профілактики тяжкої хронічної хвороби нирок. **Ключові слова:** мозковий інсульт; ренальна дисфункція; хронічна хвороба нирок; швидкість клубочкової фільтрації; профілактика

Вступ

Мозковий інсульт (МІ) є поширеним захворюванням, що вважається другою за частотою причиною смерті та третьою з провідних причин набутої інвалідності серед дорослого населення нашої планети [1]. Згідно з оцінками Глобального дослідження тя-

гаря захворювань (Global Burden of Disease study), у 2019 році у світі сталося 12,2 млн МІ (63,6 % ішемічних МІ), 6,55 млн осіб померли від МІ і 143,2 млн років здорового життя було втрачено через передчасну смерть або набуту інвалідність (disability-adjusted life years lost) внаслідок МІ. Захворюваність на МІ у 2019

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Фломін Юрій Володимирович, кандидат медичних наук, завідувач Інсультним центром, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», вул. Зоологічна, 3-В, м. Київ, 03057, Україна; e-mail: y.flomin@oberig.ua; контактний тел.: +38 (095) 282-34-46.

For correspondence: Yuriy Flomin, MD, PhD, Head of Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Zoolohichna st., 3-V, Kyiv, 03057, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua; contact phone: +38 (095) 282-34-46.

Full list of author information is available at the end of the article.

році становила 158,0 на 100 тис. населення, а смертність від МІ — 84,7 на 100 тис. населення. Відповідні розрахункові показники для України свідчать, що в нашій країні у 2019 році трапилося 127,5 тис. МІ (68,7 % ішемічних МІ), 93,4 тис. осіб померли від МІ і 1 млн 857,5 тис. років здорового життя було втрачено через МІ. Захворюваність на МІ в Україні становила 289,4 на 100 тис. населення, а смертність від МІ — 231,1 на 100 тис. населення, і дані показники значно вищі, ніж у світі загалом і зокрема в Центральній Європі [2]. Станом на 2019 рік Україна належала до країн із найвищим на планеті рівнем захворюваності на МІ та смертності від МІ [3]. Загалом тягар інсульту є непропорційно вищим у країнах із низьким та середнім рівнем доходів населення, де частіше виникають тяжкі інсульти та внутрішньочерепні крововиливи, а пацієнти мають значно менший доступ до якісної допомоги, ніж у багатих країнах. У країнах із низьким рівнем доходів 77 % пацієнтів після інсульту мають помірні чи тяжкі обмеження функціональної спроможності, а в країнах із високим рівнем доходів — лише 38 %. Відповідно, на незаможні країни припадає близько 75 % всіх смертей від МІ та понад 80 % усіх випадків набуті інвалідності після інсульту, що робить МІ значним викликом для систем охорони здоров'я та обумовлює гостру потребу в підвищенні якості допомоги та нових підходах, щоб забезпечити вищу ефективність профілактики та лікування МІ [4, 5].

Патологія головного мозку має тісний зв'язок із патологією нирок, і в літературі можна знайти багато повідомлень про взаємозв'язок між порушенням функції нирок та серцево-судинними захворюваннями [6, 7]. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є фактором ризику серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань [7, 8]. Більшість пацієнтів із ХХН помирають не від ХХН як такої, а від кардіоваскулярних ускладнень, зокрема третьою за частотою причиною смерті в них є МІ [9]. Tsagalis et al. продемонстрували, що в пацієнтів із гострим МІ порушення функції нирок на момент госпіталізації є предиктором нових судинних подій та смерті [10]. Результати низки досліджень свідчать про те, що розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м² є незалежним предиктором розвитку МІ та тяжчих його наслідків [11–13]. Разом із тим, попри клінічне значення ХХН, їй нечасто приділяють належну увагу в пацієнтів із гострими серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями, і багато аспектів цієї проблеми залишаються недостатньо вивченими. Хоча визначення рівня креатиніну сироватки є відносно простим та доступним дослідженням, яке рутинно виконується при гострому МІ або гострому коронарному синдромі, у медичній документації не завжди можна знайти достатньо інформації щодо рШКФ пацієнта. Водночас ренальна дисфункція може бути при незначному підвищенні рівня креатиніну і навіть при його нормальному рівні [14]. Rozenbaum et al. дійшли висновку, що неявну ренальну дисфункцію (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² при креатиніні в межах

норми) можуть мати до 20 % пацієнтів, які були госпіталізовані з гострим коронарним синдромом. Це категорія пацієнтів підвищеного ризику, у яких ниркова недостатність негативно впливає на результати лікування і при цьому нерідко залишається нерозпізнаною [15]. Стратифікація ризику з метою виявлення пацієнтів із високим ризиком ускладнень та поганого результату лікування є важливим аспектом надання медичної допомоги, що дозволяє вносити відповідні зміни в тактику лікувальних заходів. Попри той факт, що сьогодні не існує специфічного лікування ренальної дисфункції з доведеною ефективністю, її виявлення має велике значення для лікування супутніх захворювань, організації спостереження та правильного добору лікарських засобів, багато з яких видаляються з організму через нирки [16].

Метою нашого дослідження була оцінка частоти та ступеня тяжкості ренальної дисфункції в пацієнтів із МІ, які перебували на стаціонарному лікуванні в різні періоди захворювання, а також визначення предикторів помірної чи тяжкого зниження рШКФ.

Матеріали та методи

1. Вибірка та умови дослідження

Дослідження проведене в інсультному центрі (ІЦ), відділенні багатопрофільної лікарні (медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»). Структура і процеси в ІЦ відповідають сучасним галузевим стандартам і принципам функціонування інтегрованого інсультного блоку: з пацієнтами працює мультидисциплінарна команда фахівців; медична допомога надається відповідно до адаптованих вітчизняних та провідних закордонних клінічних настанов; ретельне обстеження з визначенням імовірної етіології (підтипу) МІ; рання комплексна вторинна профілактика; достатній обсяг реабілітаційних практик. В усіх пацієнтів були проведені повний неврологічний огляд з оцінюванням за допомогою набору інсультних шкал після госпіталізації та перед випискою з ІЦ і необхідні додаткові дослідження, що включали нейровізуалізацію (комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія головного мозку), візуалізацію церебральних судин за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної ангіографії, трансторакальну ехокардіографію, реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях та холтеровський моніторинг серцевого ритму протягом 24–72 год. Усі пацієнти були оглянуті кардіологом, а також у разі потреби й іншими спеціалістами. Лабораторні дослідження виконувались у сертифікованій лікарняній клініко-діагностичній лабораторії. Рівень креатиніну в сироватці визначали за допомогою ензиматичного колориметричного тесту на автоматичному аналізаторі DiaSys respns® 920. Критеріями включення в дослідження були клінічний діагноз МІ, підтверджений результатами нейровізуалізації, стаціонарне лікування в ІЦ тривалістю не менше 3 діб у період із лютого 2010 року по вересень 2018 року, наявність повного набору необхідних даних. Були виключені з дослідження пацієнти, які померли протягом стаціонарного ліку-

вання, а також пацієнти, які мали субарахноїдальний крововилив внаслідок розриву аневризми мозкової артерії або вкрай тяжкі супутні захворювання, що істотно впливали на результати лікування (пізня стадія злоякісного новоутворення, гематологічні захворювання, незрошені переломи кісток, кахексія, сепсис тощо).

2. Показники, що були проаналізовані

Визначений набір клінічних та лабораторних даних кожного з пацієнтів був внесений лікуючими лікарями до спеціально створеної бази даних. Показники включали вік, стать, тип та підтип МІ, документування основних судинних факторів ризику (артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, інсульт в анамнезі, гіперліпідемія, ожиріння, куріння, зловживання алкоголем), оцінки тяжкості неврологічного дефіциту за інсультною шкалою Національних інститутів здоров'я (NIHSS) та ступеня обмежень життєдіяльності за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (мШР) після госпіталізації в ІЦ та перед випискою. На основі клініко-інструментальних та лабораторних показників за типом МІ усі пацієнти були розподілені на дві групи: з ішемічним інсультом (ІІ) та геморагічним інсультом (ГІ). Пацієнти з ІІ відповідно до найбільш імовірної причини ураження мозку були розподілені на чотири основні етіопатогенетичні підтипи: атеросклеротичний (АТ), кардіоемболічний (КЕ), лакунарний (ЛА) та інший (ІН), куди були віднесені пацієнти з іншою встановленою чи невстановленою причиною ІІ. Причиною всіх ГІ у нашій вибірці були внутрішньомозкові крововиливи (ВМК). Під ожирінням, відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, розуміли індекс маси тіла $\geq 30,0$ кг/м². Наявність в анамнезі артеріальної гіпертензії документували в разі, якщо в пацієнта до МІ артеріальний тиск неодноразово був $\geq 140/90$ мм рт.ст. та/або йому було призначене медикаментозне лікування з приводу артеріальної гіпертензії. Наявність цукрового діабету документувалась у разі відповідних записів у медичній документації. Визначення рШКФ проводили на основі рівня креатиніну сироватки за допомогою формули співробітництва з епідеміології хронічної хвороби нирок (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration — СКД-ЕРІ), яка вважається найбільш точною [6]. Згідно із сучасними клінічними настановами, на основі ШКФ виокремлюють 6 стадій ХХН: G1 — нормальна або висока (> 90 мл/хв/1,73 м²), G2 — легке зниження (60–89 мл/хв/1,73 м²), G3a — між легким та помірним зниженням (45–59 мл/хв/1,73 м²), G3b — між помірним та тяжким зниженням (30–44 мл/хв/1,73 м²), G4 — тяжке зниження (15–29 мл/хв/1,73 м²), G5 — термінальна ниркова недостатність (< 15 мл/хв/1,73 м²) [17]. У цьому дослідженні залежно від рШКФ усі пацієнти були розподілені на 5 категорій: нормальна рШКФ (G1), легке зниження рШКФ (G2), помірне зниження рШКФ (G3a, G3b), тяжке зниження рШКФ (G4, G5). Періоди МІ залежно від часу, що минув з імовірного моменту появи перших його проявів до госпіталізації в ІЦ, по-

діляли на найгостріший (0–24 години), гострий (1–7-й день), ранній підгострий (з 8-го по 90-й день), пізній підгострий (з 91-го по 180-й день) та віддалений (пізніше 180-го дня) [18].

3. Статистичний аналіз

Якісні змінні виражені через частоту та відсотки. Кількісні змінні були відображені за допомогою медіани та міжквартильного інтервалу (МКІ), розподіл показників не відповідав закону нормального розподілу. Для порівняння кількісних показників у більше ніж двох групах використовувалась критерій Краскела — Уолліса (Kruskal — Wallis) та критерій множинних порівнянь Данна (Dunn). Для порівняння якісних ознак використовувалась критерій хі-квадрат (chi-square). Поріг статистичної значущості був установлений на рівні $p = 0,05$. Для аналізу зв'язку факторних та результатуючих ознак використано метод побудови моделей логістичної регресії. Розраховувалась площа під ROC-кривою моделі (AUC) та відповідний 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Для оцінки впливу факторних ознак розраховано показники відношення шансів (ВШ) та 95% ДІ. Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакета MedCalc® Statistical Software version 19.6, 2020 (<https://www.medcalc.org>).

Результати

У вибірку дослідження були включені 360 пацієнтів (41,7 % жінок). Вік пацієнтів становив від 28 до 95 років (медіана — 66 років, МКІ 58–75). У 301 пацієнта (83,6 %) МІ був віднесений до ішемічного типу, у 59 (16,4 %) — до геморагічного типу. Серед учасників дослідження 75 (20,8 %) пацієнтів надійшли в найгострішому періоді, 76 (21,1 %) — у гострому, 121 (33,6 %) — у ранньому підгострому, 34 (9,5 %) — у пізньому підгострому та 54 (15,0 %) — у віддаленому (хронічному) періоді МІ. Загальна оцінка тяжкості МІ за NIHSS після госпіталізації варіювала від 0 до 39 балів (медіана 10 балів, МКІ 6–17). Оцінка ступеня обмеження життєдіяльності після госпіталізації за мШР була від 0 до 5 балів (медіана 4,0, МКІ 3,0–5,0). В учасників дослідження була висока поширеність основних судинних факторів ризику: 296 пацієнтів (82,2 %) страждали від артеріальної гіпертензії (АГ), у 103 (28,6 %) — раніше був установлений діагноз цукрового діабету (ЦД) (як правило, ЦД 2-го типу), у 131 хворого (36,4 %) була діагностована фібриляція передсердь (ФП), 110 осіб (30,6 %) мали ожиріння, 53 учасники (14,7 %) були активними курцями, 59 (16,4 %) — зловживали алкоголем, а у 84 осіб (23,3 %) МІ був повторним.

У дослідженій популяції значення рШКФ коливались від 11,1 до 174,7 мл/хв/1,73 м² (медіана 87,8 мл/хв/1,73 м² (МКІ 62,5–98,5)). У 162 досліджених пацієнтів (45,0 %) була нормальна рШКФ, у 116 (32,2 %) — спостерігалось легке зниження рШКФ, а у 82 (22,8 %) — помірне чи тяжке зниження рШКФ. Дані щодо частоти нормальних та знижених показників рШКФ у

пацієнтів із різними типами та підтипами МІ наведені в табл. 1.

Як видно з табл. 1, легке зниження рШКФ було виявлене в 98 пацієнтів із ІІ (32,6 %) і у 18 пацієнтів із ГІ (30,5 %), тоді як помірне чи тяжке зниження рШКФ мало місце в 68 пацієнтів із ІІ (22,6 %) і в 14 пацієнтів із ГІ (23,7 %). Ці відмінності в пацієнтів із різними типами МІ не були статистично значущими ($p > 0,05$). Серед підтипів ІІ легке зниження рШКФ частіше зустрічалось при КЕ (57 — 41,9 %), а найрідше — при АТ (28 — 23,1 %), і відмінності між підтипами ІІ були статистично значущими ($p = 0,02$ за критерієм χ^2 -квадрат). Загалом будь-яке зниження рШКФ частіше спостерігалось у пацієнтів із КЕ порівняно з пацієнтами з АТ: 63,2 та 47,9 % відповідно ($p < 0,05$). Кількість випадків, що були віднесені до інших підтипів ІІ (ЛА, ІН), була відносно малою, що не дає змоги робити якісь надійні висновки.

Однофакторний аналіз

Пошук зв'язку помірного чи тяжкого зниження рШКФ з іншими характеристиками пацієнтів (вік, стать, наявність основних судинних факторів ризику, період інсульту, початкова тяжкість неврологічного дефіциту за NIHSS, ступінь обмежень життєдіяльності за мШР після госпіталізації) був проведений за допомогою однофакторного регресійного аналізу, результати якого наведені в табл. 2.

Згідно з результатами однофакторного аналізу, лише два чинники мали статистично значущий зв'язок із помірним або тяжким зниженням рШКФ: чоловіча стать (ВШ 4,2; 95% ДІ 2,3–7,7; $P < 0,001$) та наявність в анамнезі АГ (ВШ 2,8; 95% ДІ 1,2–6,3; $P = 0,016$). Для решти факторних ознак статистично значущого зв'язку з помірним або тяжким зниженням рШКФ у нашій популяції не виявлено.

Багатофакторний аналіз

Для виявлення незалежних предикторів ризику помірного чи тяжкого зниження рШКФ у пацієнтів із МІ після госпіталізації в ІЦ було використано метод покрокового (stepwise) відкидання/додавання ознак (із порогом відкидання $p > 0,1$ та порогом додавання

$p < 0,05$) у багатофакторній моделі регресії з урахуванням усіх факторних ознак. У результаті відбору виділено три ознаки, які мали незалежний зв'язок (табл. 3).

Відповідно до результатів багатофакторного аналізу, незалежними предикторами помірного чи тяжкого зниження рШКФ виявились такі три фактори: вік пацієнта (ВШ 1,02; 95% ДІ 1,00–1,05, у середньому на кожен додатковий рік, $P = 0,044$), чоловіча стать (ВШ 5,2; 95% ДІ 2,7–9,9; $P < 0,001$) та наявність в анамнезі АГ (ВШ 2,7; 95% ДІ 1,2–6,4; $P = 0,022$). Модель, що була побудована на виділеному наборі факторних ознак, виявилася адекватною (χ^2 -квадрат = 36,6 при 3 ступенях свободи, $p < 0,001$). Крива операційних характеристик побудованої моделі показана на рис. 1.

Площа під кривою AUC = 0,70 (95% ДІ 0,65–0,75), що свідчить про помірний ступінь вираженості зв'язку ризику зниження рШКФ з виокремленими ознаками.

Обговорення

У цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні досить великої когорти пацієнтів із МІ різної тяжкості, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ у різні періоди захворювання (від найгострішого до віддаленого), наша мета полягала у визначенні рШКФ на момент госпіталізації і пошуку зв'язків між помірною чи тяжкою ренальною дисфункцією (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) та часом до надходження в ІЦ і низкою клініко-демографічних характеристик пацієнтів. Наскільки нам відомо, це перше дослідження такого роду в пацієнтів із МІ, яке було проведене в Україні з використанням формули СКД-ЕРІ для оцінки рШКФ. Важливою знахідкою цього дослідження є висока частота зниження рШКФ у пацієнтів із МІ. Загалом у популяції дослідження нормальна рШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м² була документована лише в 162 (45,0 %) пацієнтів, тоді як у 116 (32,2 %) учасників було виявлене легке зниження, а у 82 (22,8 %) — помірне чи тяжке зниження рШКФ, що відповідало 3–5-й стадії ХХН. Про високу частоту ренальної дисфункції в пацієнтів із МІ свідчать результати й інших нещодавніх досліджень. Зокрема, у масштабному когортному дослідженні пацієнтів із МІ у США ($N = 204\ 652$) ознаки порушення функції нирок (рШКФ < 60 мл/

Таблиця 1. Частота зниження рШКФ у пацієнтів із різними підтипами мозкових інсультів

Тип та підтип МІ	Число пацієнтів	Нормальна рШКФ	Легке зниження рШКФ*	Помірне чи тяжке зниження рШКФ†
ІІ	301	135	98	68
АТ	121	63	28	30
КЕ	136	50	57	29
ЛА	24	9	8	7
ІН	20	13	5	2
ГІ	59	27	18	14

Примітки: АТ — атеротромботичний підтип ІІ; ГІ — геморагічний інсульт; ІН — інший визначений чи не-встановлений підтип ІІ; ІІ — ішемічний інсульт; КЕ — кардіоеMBOLІчний підтип ІІ; ЛА — лакунарний підтип ІІ; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; * — рШКФ від 89 до 60 мл/хв/1,73 м²; † — рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м².

Таблиця 2. Характеристики моделі зв'язку помірною чи тяжкого зниження рШКФ із клініко-демографічними характеристиками пацієнтів із МІ (за результатами однофакторного аналізу)

Фактор		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості Р відмінності коефіцієнта моделі від 0	ВШ (95% ДІ)
Вік		0,006 \pm 0,010	0,574	–
Стать	Жіноча	Референтний		
	Чоловіча	1,44 \pm 0,31	< 0,001	4,2 (2,3–7,7)
Цукровий діабет	Ні	Референтний		
	Так	0,41 \pm 0,27	0,125	–
Ожиріння	Ні	Референтний		
	Так	0,14 \pm 0,27	0,596	–
АГ	Ні	Референтний		
	Так	1,02 \pm 0,42	0,016	2,8 (1,2–6,3)
Інсульт в анамнезі	Ні	Референтний		
	Так	0,08 \pm 0,29	0,797	–
ФП	Ні	Референтний		
	Так	0,27 \pm 0,27	0,317	–
Гіперліпідемія	Ні	Референтний		
	Так	0,64 \pm 0,37	0,086	–
Куріння	Ні	Референтний		
	Так	0,56 \pm 0,33	0,083	–
Зловживання алкоголем	Ні	Референтний		
	Так	0,49 \pm 0,32	0,124	–
Час від початку захворювання до госпіталізації в інсультний центр		0,0011 \pm 0,0018	0,550	–
Початкова оцінка за мШР		0,08 \pm 0,10	0,424	–
Початкова оцінка за NIHSS		0,011 \pm 0,016	0,512	–
Підтип інсульту	ЛА	Референтний		
	АТ	–0,22 \pm 0,50	0,654	–
	ІН	–1,31 \pm 0,87	0,132	–
	ГІ	–0,28 \pm 0,54	0,606	–
	КЕ	–0,42 \pm 0,50	0,399	–

Примітки: АТ — атеротромботичний підтип ІІ; ВШ — відношення шансів; ГІ — геморагічний інсульт; ДІ — довірчий інтервал; ІН — інший визначений чи нестановлений підтип ІІ; ІІ — ішемічний інсульт; КЕ — кардіоемболічний підтип ІІ; ЛА — лакунарний підтип ІІ; мШР — модифікована шкала Ренкіна; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ФП — фібриляція передсердь; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale.

Таблиця 3. Коефіцієнти 3-факторної моделі для оцінювання ризику помірною чи тяжкого зниження рШКФ у пацієнтів із МІ

Фактор		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості Р відмінності коефіцієнта моделі від 0	ВШ (95% ДІ)
Вік		0,025 \pm 0,012	0,044	1,02 (1,00–1,05)
Стать	Жіноча	Референтний		
	Чоловіча	1,65 \pm 0,33		5,2 (2,7–9,9)
АГ	Ні	Референтний		
	Так	1,00 \pm 0,44	0,022	2,7 (1,2–6,4)

хв/1,73 м²) були наявні в більшості учасників (51,2 %) й асоціювались зі значно вищим ризиком смерті протягом 30 днів та 1 року від початку захворювання [19]. Згідно з результатами великого популяційного дослідження інсульту в Ірландії, ренальна дисфункція була виявлена в 44,6 % пацієнтів з II або транзиторною ішемічною атакою, а рШКФ < 45 мл/хв/м² була незалежним предиктором смерті або залежності від сторонньої допомоги [20]. У нашому дослідженні частота ренальної дисфункції була дещо вищою (55 % пацієнтів), оскільки ми враховували легке зниження рШКФ і не включали пацієнтів із минулими неврологічними порушеннями, властивими для транзиторних ішемічних атак. Інші дослідники, навпаки, дійшли висновку, що ознаки ренальної дисфункції мають лише близько 25 % пацієнтів із МІ [21]. Оскільки понад 40 % учасників нашого дослідження були госпіталізовані в ІЦ у найгострішому чи гострому періоді МІ, у них могло відмічатися гостре ураження нирок (ГУН). Однак ми не виявили статистично значущого зв'язку між зниженням рШКФ та періодом МІ. Більше того, у нашій вибірці значно переважали пацієнти з II, тоді як результати метааналізу 13 досліджень із понад 5 млн учасників свідчили, що ГУН частіше зустрічається при гострому ВМК, ніж при II [22]. На сьогодні не зовсім зрозуміло, чим обумовлене зниження рШКФ у пацієнтів із гострим МІ — ГУН, прогресуванням ХХН чи впливом обох цих чинників. Крім того, ГУН та ХХН взаємопов'язані: у пацієнтів із ХХН вище ризик ГУН при гострому МІ, а ГУН після інсульту асоціюється з прогресуванням ХХН і розвитком термінальної ниркової недостатності [12].

Ми не виявили статистично значущих відмінностей залежно від типу МІ, що відповідає даним літератури [22]. Асоціація ренальної дисфункції з КЕ-підтипом II, що була виявлена в нашому дослідженні, не викликає

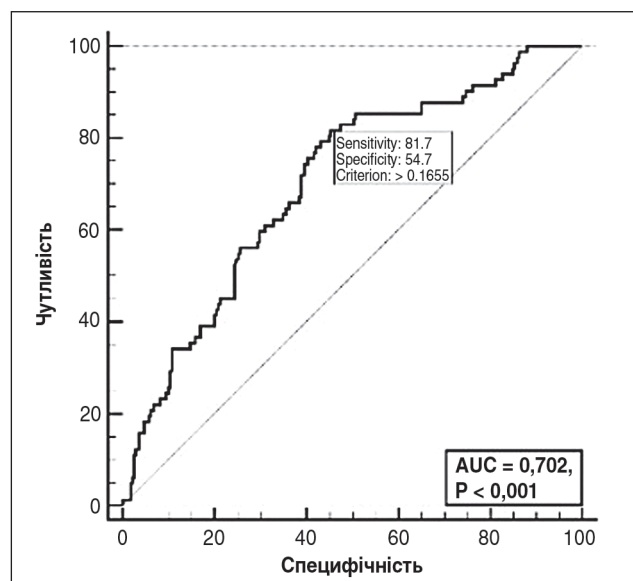


Рисунок 1. ROC-крива 3-факторної моделі оцінювання ризику помірного чи тяжкого зниження рШКФ у пацієнтів із МІ при госпіталізації

здивування. Більшість пацієнтів із такими захворюваннями, як ФП та ХХН, є літніми особами з високою коморбідністю, тобто мають множинні хронічні захворювання та судинні фактори ризику, зокрема АГ, ЦД та дисліпідемію, які індукують та потенціюють прогресування одне одного, збільшуючи загальний ризик нових судинних подій та смерті [12]. ФП і ХХН можуть розглядатися як сурогатний маркер поганого загального стану здоров'я пацієнтів [16].

Результати багатофакторного аналізу свідчили, що незалежними предикторами зниження рШКФ є вік пацієнта, чоловіча стать та наявність в анамнезі АГ. Складний взаємозв'язок між ХХН та цереброваскулярними захворюваннями пов'язаний із тим, що нирки та головний мозок мають багато спільного з точки зору судинної організації. Крім того, зважаючи на велику потребу в кровопостачанні і дуже схожі механізми авторегуляції кровотоку, ці органи, імовірно, є вразливими для схожих чинників, таких як літній вік та АГ [6, 7]. У більшості досліджень був виявлений прямий зв'язок між зниженням рШКФ та віком пацієнта, проте висновки щодо поширеності ХХН залежно від статі були суперечливими: метааналіз та систематичний огляд понад 100 досліджень продемонстрували, що результати переважної більшості досліджень свідчили про вищу частоту ХХН у жінок, однак у 13 дослідженнях частіше цей розлад зустрічався в чоловіків [23]. Значно тісніший зв'язок зниження рШКФ із чоловічою статтю в нашому дослідженні залишається не до кінця зрозумілим. Слід зазначити, що в літніх осіб із ХХН та супутніми захворюваннями, такими як ЦД та АГ, вище частота судинних подій, що може бути обумовлено змінами в механізмах реабсорбції натрію та глюкози [24]. Зважаючи на тонку структуру нейронних мереж, накопичення патологічних змін у дрібних судинах та білій речовині головного мозку може сприяти прогресуванню цереброваскулярних захворювань та пов'язаних із ними неврологічних та когнітивних порушень [7]. Крім традиційних факторів, що обумовлюють взаємозв'язок між ХХН та МІ (АГ, ЦД, гіперліпідемія), є повідомлення про низку додаткових чинників, які можуть сприяти судинним ураженням головного мозку. До їх числа відносять ендотеліальну дисфункцію, кальцифікацію судин, втрату еластину мембранами артеріол, хронічне запалення, порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра, хронічну анемію, коливання артеріального тиску, порушення функції тромбоцитів та церебральні мікрогеморагії [6, 12].

Близько 10 років тому в дослідженні 821 пацієнта з гострим МІ було продемонстровано, що хронічна ренальна дисфункція асоціюється з підвищеною летальністю та гіршими результатами лікування порівняно з пацієнтами зі збереженою функцією нирок [25]. Пізніше Zorrilla-Vaca et al. дійшли висновку, що ГУН частіше зустрічається при гострому ВМК, але є незалежним предиктором поганого результату лікування лише при II [22]. Інші дослідники, навпаки, дійшли висновку, що ренальна дисфункція погіршує результа-

ти лікування саме при геморагічному інсульті, але не при ІІ [20]. Водночас Khatri et al. зазначили, що пацієнти з ВМК та ренальною дисфункцією мають вищий ризик летальності, але не обмежень життєдіяльності в подальшому [26]. Відтак у подальших дослідженнях варто зосередити увагу на прогностичному значенні ренальної дисфункції, включаючи її вплив на функціональну спроможність та когнітивні функції в пацієнтів із МІ.

Висновки

1. Певний ступінь ренальної дисфункції мали більше половини пацієнтів із МІ, і майже у чверті з них спостерігалось помірне чи тяжке зниження рШКФ (стадії 3–5 ХХН), що необхідно враховувати при виборі лікарських засобів.

2. Ренальна дисфункція найчастіше зустрічається при КЕ-підтипі ІІ, що може свідчити про гірший загальний стан здоров'я цієї категорії пацієнтів.

3. Помірне чи тяжке зниження рШКФ мало незалежні асоціації зі старшим віком, чоловічою статтю та наявністю в анамнезі АГ, що вказує на потенційну можливість підвищення ефективності профілактики як МІ, так і ХХН за рахунок поліпшення лікування АГ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

- Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020 Jul 11;396(10244):129-142. doi:10.1016/S0140-6736(20)31179-X.
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Health Data Exchange (GHDx): GBD Results Tool. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, et al. Global Stroke Statistics 2019. *Int J Stroke*. 2020 Oct;15(8):819-838. doi:10.1177/1747493020909545.
- Langhorne P, O'Donnell MJ, Chin SL, et al. Practice patterns and outcomes after stroke across countries at different economic levels (INTERSTROKE): an international observational study. *Lancet*. 2018 May 19;391(10134):2019-2027. doi:10.1016/S0140-6736(18)30802-X.
- Pandian JD, Kalkonde Y, Sebastian IA, Felix C, Urimubenshi G, Bosch J. Stroke systems of care in low-income and middle-income countries: challenges and opportunities. *Lancet*. 2020 Oct 31;396(10260):1443-1451. doi:10.1016/S0140-6736(20)31374-X.
- Hanna RM, Ferrey A, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Renal-Cerebral Pathophysiology: The Interplay Between Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Nov 13:105461. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2020.105461.
- Lau WL, Nunes ACF, Vasilevko V, et al. Chronic Kidney Disease Increases Cerebral Microbleeds in Mouse and Man. *Transl Stroke Res*. 2020 Feb;11(1):122-134. doi:10.1007/s12975-019-00698-8.
- Kajitani N, Uchida HA, Suminoe I, et al. Chronic kidney disease is associated with carotid atherosclerosis and symptomatic ischaemic stroke. *J Int Med Res*. 2018 Sep;46(9):3873-3883. doi:10.1177/0300060518781619.
- Grams ME, Yang W, Rebholz CM, et al. Risks of Adverse Events in Advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2017 Sep;70(3):337-346. doi:10.1053/j.ajkd.2017.01.050.
- Tsagalos G, Akrivos T, Alevizaki M, Manios E, Stamatellopoulos K, Laggouranis A, Vemmos KN. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jan;24(1):194-200. doi:10.1093/ndt/gfn471.
- Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):823-833. doi:10.1016/S1474-4422(14)70026-2.
- Chelluboina B, Vemuganti R. Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019 Oct;39(10):1893-1905. doi:10.1177/0271678X19866733.
- Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jul;30(7):1162-1169. doi:10.1093/ndt/gfv009.
- Pereg D, Rozenbaum Z, Vorobeichik D, et al. Prevalence and Significance of Unrecognized Renal Dysfunction in Patients with Stroke. *Am J Med*. 2016 Oct;129(10):1074-1081. doi:10.1016/j.amjmed.2016.05.003.
- Rozenbaum Z, Leader A, Neuman Y, et al. Prevalence and Significance of Unrecognized Renal Dysfunction in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Am J Med*. 2016 Feb;129(2):187-194. doi:10.1016/j.amjmed.2015.08.017.
- Ding WY, Lip GYH. Does Renal Function Predict Short- and Medium-Term Mortality and Hospital Readmissions in Poststroke Patients? *Stroke*. 2018 Dec;49(12):2812-2813. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023723.
- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med*. 2018 Mar 20;168(6):422-430. doi:10.7326/M17-2640.
- Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int J Stroke*. 2017 Jul;12(5):444-450. doi:10.1177/1747493017711816.
- El Husseini N, Fonarow GC, Smith EE, Ju C, et al. Association of Kidney Function With 30-Day and 1-Year Poststroke Mortality and Hospital Readmission. *Stroke*. 2018 Dec;49(12):2896-2903. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022011.
- Hayden D, McCarthy C, Akijian L, et al. Renal dysfunction and chronic kidney disease in ischemic stroke and transient ischemic attack: A population-based study. *Int J Stroke*. 2017 Oct;12(7):761-769. doi:10.1177/1747493017701148.

21. Hao Z, Wu B, Lin S, et al. Association between renal function and clinical outcome in patients with acute stroke. *Eur Neurol.* 2010;63(4):237-242. doi:10.1159/000285165.

22. Zorrilla-Vaca A, Ziai W, Connolly ES Jr, Geocadin R, Thompson R, Rivera-Lara L. Acute Kidney Injury Following Acute Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Prevalence Rate and Mortality Risk. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(1-2):1-9. doi:10.1159/000479338.

23. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.

24. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease:

a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J.* 2018 Dec;11(6):749-761. doi:10.1093/ckj/sfy090.

25. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y, et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1296-1303. doi:10.1161/STROKEAHA.108.520882.

26. Khatri R, Afzal MR, Qureshi MA, Maud A, Huanayu D, Jose Rodriguez G. Pre-Existing Renal Failure Increases In-Hospital Mortality in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Feb;28(2):237-242. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.036.

Отримано/Received 12.11.2020

Рецензовано/Revised 24.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2020 ■

Information about authors

Yu. Flomin, MD, PhD, Head of Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

O.M. Chervonopyska, cardiologist, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

V.G. Gurianov, Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

L.I. Sokolova, Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Фломин Ю.В.¹, Иванов Д.Д.³, Червонопиская Е.М.¹, Гурьянов В.Г.², Соколова Л.И.²

¹Медицинский центр «Универсальная клиника «Обериг», г. Киев, Украина

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца МЗ Украины, г. Киев, Украина

³Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

Частота, степень и предикторы ренальной дисфункции у пациентов с мозговым инсультом

Резюме. Цель — оценка частоты и степени тяжести почечной дисфункции у пациентов с мозговым инсультом (МИ) и определение предикторов умеренного или тяжелого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Материалы и методы. Проведен анализ данных 360 пациентов с верифицированным диагнозом МИ, которые в 2010–2018 гг. были госпитализированы в разные периоды МИ. У всех участников при поступлении на автоматическом анализаторе DiaSys resposns® 920 был определен уровень креатинина в крови, а затем по формуле СКД-ЕРІ определена рСКФ. Показатели рСКФ от 89 до 60 мл/мин/1,73 м² считали легким, а < 60 мл/мин/1,73 м² — умеренным или тяжелым снижением рСКФ. Качественные переменные отражены как число и проценты, количественные переменные — с помощью медианы и межквартильного интервала (МКИ). Анализ данных проводился с использованием пакета MedCalc® Statistical Software. **Результаты.** В выборке женщины составили 41,7 %, медиана возраста составила 66 лет (МКИ 58–75), у 301 (83,6 %) пациента диагностирован ишемический инсульт (ИИ), медиана исходной оценки по NIHSS — 10 баллов (МКИ 6–17). У участников документирована высокая частота основных сосудистых факторов риска: 82,2 % страдали артериальной гипертензией (АГ), 36,4 % — фибрилляцией предсердий, 28,6 % — сахарным диабетом, 30,6 % — ожирением, 14,7 % были курильщиками, 16,4 % злоупотребляли алкоголем, а у 23,3 % МИ был повторным. Показатели рСКФ варьировали от 11,1 до 174,7 мл/мин/1,73 м² (медиана 87,8, МКИ

62,5–98,5). У 55,0 % пациентов рСКФ была снижена, в частности у 32,2 % наблюдалось легкое, а у 22,8 % — умеренное или тяжелое снижение рСКФ. Значимых различий по рСКФ при различных типах МИ не обнаружено, но снижение рСКФ чаще наблюдалось при кардиоэмболическом ИИ по сравнению с атеротромботическим ИИ: 63,2 и 47,9 % соответственно (p < 0,05). Согласно результатам многофакторного анализа, независимыми предикторами умеренного или тяжелого снижения рСКФ оказались возраст пациента (отношение шансов (ОШ) 1,02; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,05, в среднем на каждый дополнительный год, p = 0,044), мужской пол (ОШ 5,2; 95% ДИ 2,7–9,9; p < 0,001) и наличие в анамнезе АГ (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,2–6,4; p = 0,022). Модель, построенная на основе трех выделенных факторов, оказалась адекватной, но площадь под кривой AUC = 0,70 (95% ДИ 0,65–0,75) свидетельствует об умеренной связи. **Выводы.** Ренальную дисфункцию имеют больше половины пациентов с МИ, и почти в 1/4 случаев наблюдается умеренное или тяжелое снижение рСКФ (хроническая болезнь почек 3–5-й стадий). Поскольку АГ является предиктором умеренной или тяжелой ренальной дисфункции у пациентов с МИ, лучший контроль АГ (прежде всего с помощью ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы) может быть действенным способом профилактики тяжелой хронической болезни почек.

Ключевые слова: мозговой инсульт; ренальная дисфункция; хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации; профилактика

Yu.V. Flomin¹, D.D. Ivanov³, O.M. Chervonopyska¹, V.G. Gurianov², L.I. Sokolova²

¹Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Frequency, severity and predictors of renal dysfunction in patients with cerebral stroke

Abstract. Background. The purpose was to evaluate the frequency and severity of renal dysfunction in patients with cerebral stroke (CS) and to determine predictors of moderate or severe reduction in estimated glomerular filtration rate (eGFR). **Material and methods.** Data of 360 enrolled patients with a verified diagnosis of CS admitted in 2010–2018 at different CS phases were analyzed. Upon admission, blood creatinine levels were determined in all participants on the DiaSys respns[®]920 automatic analyzer, and their eGFR was calculated using the CKD-EPI formula. EGFR from 89 to 60 ml/min/1.73 m² was considered mildly, and < 60 ml/min/1.73 m² — moderately or severely decreased. Qualitative variables are shown as numbers and percentages, quantitative variables — using the median and interquartile range (IQR). Data analysis was performed using MedCalc[®] Statistical Software. **Results.** In the sample, 41.7 % of participants were women, the median age was 66 years (IQR 58–75), 301 (83.6 %) patients were diagnosed with ischemic stroke (IS), the median of the baseline National Institutes of Health Stroke Scale score was 10 (IQR 6–17). High frequency of major vascular risk factors was documented: 82.2 % of individuals had arterial hypertension (AH), 36.4 % — atrial fibrillation, 28.6 % — diabetes mellitus, 30.6 % were obese, 14.7 % were current smokers, 16.4 % had alcohol abuse, and 23.3 % had recur-

rent CS. Their eGFR varied from 11.1 to 174.7 ml/min/1.73 m² (median 87.8, IQR 62.5–98.5). Reduced eGFR was found in 55.0 % of patients, including 32.2 % with mild and 22.8 % with moderate or severe reduction. There were no significant differences in eGFR in different types of CS, but eGFR reduction was more often observed in cardioembolic IS compared to atherothrombotic one: 63.2 and 47.9 %, respectively ($p < 0.05$). According to the results of multivariate analysis, the patient's age (odds ratio (OR) 1.02; 95% confidence interval (CI) 1.00–1.05, on average for each additional year, $p = 0.044$), male sex (OR 5.2; 95% CI 2.7–9.9; $p < 0.001$) and a history of AH (OR 2.7; 95% CI 1.2–6.4; $p = 0.022$) were independent predictors of moderate or severe eGFR reduction. The model built on these three variables was adequate, but the area under the curve of 0.70 (95% CI 0.65–0.75) indicates a moderate correlation. **Conclusions.** More than half of CS patients have renal dysfunction, and in almost 1/4 of cases, there is a moderate or severe decrease in eGFR (stages 3–5 of chronic kidney disease). Since AH is a predictor of a moderate or severe renal dysfunction in patients with MI, better control of AH (primarily with renin-angiotensin system inhibitors) can be an effective strategy to prevent severe chronic kidney disease. **Keywords:** cerebral stroke; renal dysfunction; chronic kidney disease; glomerular filtration rate; prevention