

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Оренбургский государственный медицинский  
университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**ГРИШИНА**

**Наталья Павловна**

**СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ  
ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

3.1.20 Кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
**Роман Аронович Либис**

**Оренбург 2021**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

	Стр.
<b>Введение</b>	4
<b>Глава 1. Обзор литературы</b>	11
1.1    Хроническая сердечная недостаточность: актуальность проблемы	11
1.2    Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология	12
1.3    Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка	15
1.3.1  Эпидемиология ХСН-сФВ ЛЖ	15
1.3.2  Патогенез ХСН-сФВ ЛЖ	18
1.3.3  Клиническая картина при ХСН-сФВ ЛЖ	19
1.4    Состояние функции почек у больных с ХСН. Понятие о кардиоренальном континууме	21
1.5    Патогенез кардиоренального синдрома у больных с ХСН	28
1.5.1  Гемодинамические механизмы патогенеза КРС	28
1.5.2  Нейроэндокринные механизмы патогенеза КРС	29
1.6    Новые биомаркеры кардиоренального синдрома. Необходимость и возможности их использования	34
<b>Глава 2. Материал и методы исследования</b>	41
2.1    Объект и дизайн исследования	41
2.2    Клиническая характеристика когорты	43
2.3    Методы клинического исследования	44
2.4    Лабораторные исследования	47
2.5    Инструментальные исследования	50
2.6    Статистическая обработка данных	51
<b>Глава 3. Результаты исследования</b>	53
3.1    Клиническая характеристика и состояние функции почек пациентов с хронической сердечной недостаточностью с	

сохраненной фракцией выброса ЛЖ	53
3.2 Сравнительный анализ состояния функции почек в зависимости от наличия и типа хронической сердечной недостаточности	60
3.3 Динамика состояния функции почек у пациентов с ХСН-сФВ в процессе проспективного наблюдения	73
3.4 Изучение корреляционных взаимосвязей показателей функции почек у пациентов с ХСН-сФВ	78
3.5 Сравнительная оценка качества жизни пациентов с помощью специфического Миннесотского опросника «Жизнь пациента с ХСН» в зависимости от наличия и типа хронической сердечной недостаточности	79
3.6 Данные проспективного наблюдения (госпитализации) у больных с ХСН-сФВ	83
<b>Глава 4. Обсуждение результатов</b>	<b>85</b>
<b>Выводы</b>	<b>99</b>
<b>Практические рекомендации</b>	<b>100</b>
<b>Список основных сокращений</b>	<b>101</b>
<b>Список литературы</b>	<b>104</b>

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Актуальность изучения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСН-сФВ ЛЖ) связана с ее высокой распространенностью и медико-социальной значимостью. Пациенты с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляют до половины больных с сердечной недостаточностью, и их число постоянно увеличивается. Их доля насчитывает от 1,5 до 5,5% от общей популяции [López-Sendón J., 2011; Ul Haq M.A. et al., 2015].

Взаимоотношения между работой сердца и почек являются важными для регуляции их функций и контроля гемодинамики. На основании эпидемиологических и клинических исследований была установлена тесная взаимосвязь между тяжестью почечной дисфункции, риском общей смерти и возникновением кардиоваскулярных событий [Драгунов Д.О. и соавт., 2016; Soni S. et al., 2009]. По данным некоторых авторов, 63% больных с ХСН имели легкую хроническую болезнь почек (ХБП), а 20% — умеренную и тяжелую степени [Graffagnino J. et al., 2020]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на каждые 10 мл/мин/м<sup>2</sup> коррелирует с 7% увеличением кардиоваскулярной смертности. Развитие ХСН приводит к прогрессивному ухудшению функционирования почек, что усугубляет течение кардиоваскулярной патологии.

В настоящий момент диагностика почечной дисфункции основана на определении уровня сывороточного креатинина и СКФ, рассчитанной с применением формулы СКД-EPI. Маркером нарушения функции почек также является уровень цистатина С, особенно для обнаружения небольшого уменьшения СКФ [Carubelli V. et al., 2012; Liu C.S. et al., 2020]. Его продукция не связана с возрастом и гендерной принадлежностью, ростом, весом, мышечной массой [Benoit S.W. et al., 2020; Kang E. et al., 2020; Dardashti A. et al., 2016], опухолевым ростом и степенью гидратации [Sorkhi H. et al., 2018; Nama T., et al., 2018; Griffin B.R. et al., 2020; Mohd Tahir N.A. et al., 2020; Liu C.S. et al., 2020]. Повышение концентрации сывороточного цистатина С отражает нарушение фильтрационной способности почек [VandeVoorde R.G. et al., 2006; Hart L.A. et al.,

2018]. Уровень цистатина С напрямую связан с продолжительностью и степенью поражения почек, необходимостью в заместительной почечной терапии [Миронова С.А., Звартау Н.Э., Конради А.О., 2016]. СКФ, рассчитанная при помощи уравнений на основе цистатина С, сопоставима с радионуклидной диагностикой. Среди возрастных пациентов показатель цистатина С зарекомендовал себя как лучший маркер развития сердечной недостаточности, чем креатинин крови [Melnikov V.Y., Molitoris B.A., 2008; Menon V. et al., 2007]. Кроме того, цистатин С является альтернативным показателем дебюта и прогрессирования ХСН, независимым от таких кардиомаркеров, как тропонины, натрийуретические пептиды и С-реактивный белок [Кутырина И. М. и соавт., 2015; Лопина Е.А. и соавт. 2019]. В связи с этим повышение концентрации цистатина С может служить маркером хронического поражения почек и сердечно-сосудистого риска при ХСН.

Снижение функции почек изучено в основном на больных ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСН-нФВ ЛЖ), при этом аналогичных данных о пациентах с ХСН-сФВ значительно меньше [Токмакова М.Р. et al., 2004]. Известно, что при низкой ФВ ЛЖ и наличии ХБП риск летальности повышался в 3,8 раз, а при сохраненной ФВ ЛЖ – в 2,9 раз [Моисеев В.С. с соавт., 2014].

В то же время, в исследовании Campbell R.C. и Ahmed A. было обнаружено, что у пациентов с ренальной дисфункцией и ХСН-сФВ показатель летальности был выше, чем у таковых с ХСН-нФВ [Campbell R.C., Ahmed A., 2012].

Таким образом, использование методов ранней диагностики кардиоренального синдрома у больных ХСН-сФВ ЛЖ дает возможность предупредить развитие кардиоренальной патологии, своевременно начать лечение, предотвратить возникновение сердечно-сосудистых осложнений.

**Степень разработанности темы исследования.** С недавнего времени ХСН-сФВ вышла на первое место по количеству обращений за медицинской помощью по причине декомпенсации ХСН, и даже обошла в этом показателе пациентов с

низкой ФВ ЛЖ [Owan T.E. et al., 2006; Heidenreich P.A. et al., 2013; Redfield M.M. et al., 2003; Chun S. et al., 2012].

Диагностика почечной дисфункции при кардиальной патологии на ранней стадии необходима для оценки сердечно-сосудистого риска, разработки стратегии и тактики ведения больных ХСН.

**Цель исследования** – оценить состояние фильтрационной функции почек, его влияние на качество жизни и частоту госпитализаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

**Задачи исследования:**

1. Оценить состояние фильтрационной функции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в ходе проспективного наблюдения.

2. Оценить состояние фильтрационной функции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от пола.

3. Оценить фильтрационную функцию почек пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией без признаков хронической сердечной недостаточности, сопоставить изменения функции почек у пациентов в наблюдаемых группах.

4. Оценить влияние фильтрационной функции почек на течение заболевания и частоту госпитализаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

5. Оценить влияние фильтрационной функции почек на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

**Научная новизна.** Получены данные о функциональном состоянии почек у больных ХСН-сФВ ЛЖ и его достоверном гендерном различии в данной группе.

Выявлено, что у пациентов с ХСН-сФВ ЛЖ присутствует дисфункция почек, однако эти нарушения менее выражены по сравнению с больными с ХСН-нФВ ЛЖ и более выражены, чем у пациентов без ХСН.

Установлено, что качество жизни у больных ХСН-сФВ ЛЖ и ХБП достоверно снижено преимущественно за счет физического и социально-экономического аспектов, в то время как психо-эмоциональный аспект у этих пациентов существенно не страдает.

Показана диагностическая значимость цистатина С в качестве маркера доклинического поражения почек и возможность его применения как маркера повышения риска сердечно-сосудистых событий.

Установлено, что использование формул с применением методов определения уровня цистатина С (Ноек, СКD-EP<sub>1</sub>cys и СКD-EP<sub>1</sub>cr-cys) показывает большую информативность при оценке фильтрационной функции почек и расчете СКФ у больных ХСН-сФВ ЛЖ, по сравнению с расчетными формулами, основанными на креатинине.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость исследования заключается в выявлении особенностей формирования почечной дисфункции у пациентов с ХСН-сФВ ЛЖ. Полученные данные позволяют расширить представления о механизмах поражения почек при ХСН-сФВ ЛЖ и рассмотреть другие аспекты формирования кардиоренального континуума, кроме гемодинамических.

На данном этапе маркеры, которые применяются в рутинной врачебной практике, не обладают абсолютной достоверностью и не выявляют нарушение работы почек на доклинической стадии ХБП, что диктует необходимость дальнейшего поиска методов ранней диагностики, надёжно отражающего состояние работы почек.

Изучение наличия патологии почек при ХСН-сФВ ЛЖ, взаимосвязи уже используемых и новых биомаркеров кардиоренального синдрома (КРС) с клиническо-инструментальными показателями, возможности их применения в ранней диагностике ренальной дисфункции представляется важным и

перспективным направлением в стратегии и тактике ведения пациентов с ХСН-сФВ ЛЖ.

Практическая значимость работы заключается в выявлении нарушения функции почек и определения методов ранней диагностики ХБП больных ХСН-сФВ ЛЖ.

В работе установлено, что пациенты с ХСН-сФВ и содержанием цистатина С в сыворотке крови выше нормы, имеют поражение почек и высокий риск развития негативных кардиоваскулярных событий.

Результаты данной работы могут быть рекомендованы для использования в практической работе врачей кардиологов, терапевтов и нефрологов, применены в учебном процессе на кафедрах терапии медицинских ВУЗов.

**Методология и методы исследования.** За основу теоретической части настоящей работы были взяты исследования отечественных и зарубежных авторов, посвященные фундаментальным и прикладным аспектам формирования, течения и прогнозирования исходов хронической болезни почек у пациентов хронической сердечной недостаточностью. Цель, задачи, объект и методы исследования сформированы после изучения и анализа литературы, оценки актуальности и степени разработанности изучаемой темы. Для решения поставленных задач использованы клинические, лабораторные и статистические методы анализа результатов исследования.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава РФ (Протокол №150 от 16 октября 2016 г.), проведено с соблюдением этических принципов и наличием информированного согласия на обследование.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. У большинства пациентов с ХСН-сФВ имеется стойкое нарушение фильтрационной почечной функции.
2. Выраженность нарушения фильтрационной функции почек различается в зависимости от наличия и типа ХСН. У больных с ХСН-сФВ ЛЖ присутствует дисфункция почек, выраженность которой достоверно меньше по

сравнению с больными с ХСН-нФВ ЛЖ и достоверно больше, чем у пациентов без ХСН.

3. Повышенный уровень цистатина С в сыворотке крови может рассматриваться как наиболее точный эндогенный маркер доклинического поражения почек и сердечно-сосудистого риска при ХСН-сФВ. Кроме того, повышенный уровень цистатина С в крови имеет связь с частотой госпитализаций в отличие от традиционных маркеров функции почек.

**Степень достоверности и апробация работы.** Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на V всероссийской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Дни молодежной медицинской науки» (Оренбург, 2016); V и VI научно-практической конференции «Оренбургские Пироговские чтения» (Оренбург, 2015, 2016); V всероссийском межрегиональном конгрессе «Балтийский медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2016); всероссийской научно-практической конференции, 57 ежегодной сессии российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава РФ (Москва, 2017); российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2018; Екатеринбург, 2019; Казань, 2020), Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2018, 2021); на IV Международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения» (Оренбург, 2020).

**Публикации.** По материалам исследования опубликовано 14 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ по шифру специальности 3.1.20 – Кардиология.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты настоящего исследования реализованы и применяются в практической деятельности ГБУЗ «ГКБ №1» г. Оренбурга. Материалы исследования использованы в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии им. Р.Г.Межебовского ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава РФ (акт внедрения от 2021 г.). На основании полученных результатов исследования опубликовано учебное пособие «Хроническая болезнь

почек» для студентов, обучающихся по специальности 31.05.01 «Лечебное дело». Учебное пособие рекомендовано к использованию Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» (№ 63-03-08-2009 от 05.07.2019 г.).

**Личный вклад автора:** организация и проведение диссертационного исследования: постановка цели и задач, разработка программы и выбор методов исследования, формирование групп пациентов, обследование и дальнейшее наблюдение за пациентами на протяжении 24 месяцев, сбор и систематизация первичной информации, статистическая обработка и анализ полученных данных, написание и оформление диссертации, формирование выводов, разработка практических рекомендаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация представлена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей, 7 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием обследуемой когорты пациентов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, главы с обсуждением полученных данных, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 288 литературных источников, из них 71 работа отечественных и 217 публикаций зарубежных авторов.

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии им. Р.Г.Межебовского ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава РФ.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Хроническая сердечная недостаточность: актуальность проблемы

Хроническая сердечная недостаточность является одним из самых распространенных синдромов сердечно-сосудистой патологии, нарушающих функцию и анатомию сердца. До настоящего времени единого понятия о сущности ХСН не существует. Ранее считалось, что ХСН является результатом сократительной дисфункции миокарда и как следствие неспособностью сердца обеспечить адекватное кровоснабжение органов и тканей в обычных условиях при отсутствии выраженных физических нагрузок [Коц Я. И. и соавт., 1995]. У пациентов с ХСН имеют место такие жалобы как одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, быстрая утомляемость, а также объективные признаки – хрипы в легких, увеличение печени и повышенное давление в яремной вене [Мелехов А.В. и соавт., 2017]. Е. Braunwald рассматривал ХСН как «патологическое состояние, при котором поражение миокарда приводит к неспособности сердца перекачивать кровь со скоростью, необходимой для удовлетворения метаболических потребностей тканей, или же эти потребности обеспечиваются только за счёт повышения давления наполнения желудочков» [цит. по Дзизинский А.А., Фукс А.Р., 1995]. Европейское общество кардиологов использует следующее определение: «сердечная недостаточность клинически является синдромом, при котором у пациентов присутствуют характерные симптомы (одышка, отеки ног, утомляемость) и признаки (расширение яремных вен, хрипы в легких, периферические отеки), обусловленные нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к снижению сердечного выброса и/или увеличению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки» [Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2016]. В клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению сердечной недостаточности ХСН описывается как «синдром, являющийся следствием неспособности сердца к наполнению и/или опорожнению, проходящий в условиях

дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных механизмов; сочетающихся с нарушением кровоснабжения органов и тканей организма и выражающийся совокупностью проявлений: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме» [Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ, 2018].

В современном мире ХСН остается нерешенной социальной и медицинской проблемой из-за своей распространенности и тяжести осложнений. В последние годы заболеваемость хронической сердечной недостаточностью неуклонно растет.

## **1.2. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология**

Результаты эпидемиологических исследований Европы и США с уверенностью говорят о том, что «ХСН - одно из наиболее встречающихся, прогностически неблагоприятных и неуклонно прогрессирующих патологий сердечно-сосудистой системы» [Оганов, Р. Г. и соавт., 2009; Куликов В. А. и соавт., 2012; Roger V.L., 2018]. Основываясь на данных Фремингемского исследования, которое проводилось Общественной службой здоровья США на протяжении 65 лет, начиная с 1948 года количество поставленных диагнозов ХСН достигает 5 млн (для лиц старше 45 лет), и эта цифра увеличивается с каждым годом [Оганов Р. Г. и соавт., 2009; Куликов В. А. и соавт., 2012; Roger V.L., 2018]. Распространенность ХСН среди взрослой европейской популяции до 2%, с преобладанием риска >10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет [Roger V.L., 2018; Davison B., Cotter G., 2015; Thomas S.G. et al., 2011; Fonseca C. et al., 2018]. В возрасте старше 65 лет с каждым шестой пациент с одышкой имеет недиагностированную ХСН (в основном ХСН с сохраненной фракцией выброса) [van Riet E.E.S. et al., 2014; Filippatos G. et al., 2011]. Вероятность формирования ХСН в возрасте 55 лет составляет 33% для мужчин и 28% для женщин [Thomas S.G. et al., 2011]. Можно говорить о том, что во всей европейской популяции, не менее чем у 10 млн. присутствует клиника ХСН и у стольких же - бессимптомная дисфункция миокарда [Kałużna-Oleksy M., Jankowska E., 2019].

Эпидемиологическую картину распространенности ХСН в Российской Федерации можно оценить с помощью трех масштабных исследований ЭПОХА-ХСН (1998 - 2014гг), ЭПОХА-Госпиталь-ХСН (2003 - 2005гг) и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН (2014 - 2015гг) [Фомин И.В. и соавт., 2016]. Количество диагностированной ХСН вне зависимости от тяжести составило 7% от общего числа (7,9 млн. человек). ХСН со II по IV ФК присутствовала у 4,5% населения (5,1 млн. человек), а III и IV ФК у 2,1% (2,4 млн. человек). Из полученных результатов данных исследований можно сделать выводы, что за 16 лет в Российской Федерации (РФ) количество больных ХСН увеличилось с 4,9% (1998г) до 10,2% (2014г). Отмечалось, что число пациентов с выраженной ХСН выросло в большей степени: от 1,2% (1998г) до 4,1% (2014г). Было выявлено, что с 1998 по 2015 год количество пациентов с ХСН всех ФК увеличилось в 2 раза [Фомин И.В. и соавт., 2016]. С возрастом заболеваемость ХСН неуклонно увеличивается: до 29 лет всего 0,3% случаев, а старше 90 лет ХСН имеют почти 70% пациентов. Имеются так же гендерные различия по частоте возникновения ХСН. Так, в возрасте до 60 лет распространенность ХСН среди мужчин выше, чем у женщин, что объясняют более ранним возникновением АГ и ИБС у мужчин [Беленков Ю.Н. и соавт., 2011]. Несмотря на это, женщин имеющих ХСН, в 2,6 раза больше, чем мужчин благодаря большей продолжительности жизни (72% против 28%) [Givi M. et al., 2018]. Обобщая результаты проведенных эпидемиологических исследований можно сделать вывод о том, что заболеваемость ХСН резко возрастает среди населения всех стран мира.

ХСН имеет и немалую социально-экономическую значимость. За 12 месяцев в госпиталях США почти 1 млн. госпитализаций связано с диагнозом ХСН, а спустя пару месяцев после выписки треть пациентов поступает в стационары повторно [Zaya M. et al., 2012]. При этом расходы на лечение ХСН составляют свыше 10 млрд. долларов в год. Исходя из данных отечественных исследований «ФАСОН» и «ЭПОХА-О-ХСН» экономические затраты составляют более 130 млрд. рублей в год [Калягин А.Н., 2006]. Немалых денежных вложений требует

оплата стационарного лечения пациентов с декомпенсацией ХСН. Актальную проблему представляют и регоспитализации. Имеются данные, что через пару недель после возвращения домой, в стационар возвращаются почти пятая часть больных, а в течение 3 месяцев — до половины [Carson P.E. et al., 2015]. По данным одного из исследований в структуре этиологии повторных госпитализаций в нашей стране ведущую роль занимают сопутствующие патологические состояния (55,1%), затем обострения основного заболевания (34,2%), и на третьем месте — декомпенсация ХСН (у 10,7%) [Гладких А.С., 2009].

Летальность при ХСН сопоставима или даже превосходит многие виды онкологической патологии [Cavanagh C.E. et al., 2020]. Прогноз для больных с ХСН довольно неблагоприятен: основываясь на результатах Рочестерского и Роттердамского эпидемиологических исследований, летальность при ХСН составляет 50% среди мужчин и 46% — среди женщин в течение 5 лет [Оганов Р. Г., 2009]. Среди пациентов с ХСН I–IV ФК средняя летальность за год составляет 6%. Так же при клинически выраженной ХСН смертность за 1 год может достигать до 12%, то есть в России умирают около 612 тыс. пациентов с ХСН ежегодно [Евдокимова А.Г. и соавт., 2016]. Уже через 12 месяцев после декомпенсации ХСН летальность составляет 50-70%, и меньшая их часть преодолевает 5-летний рубеж [Chioncel O. et al., 2017; Соман О.С. и соавт., 2015; Смирнова Е.А., 2011].

Одной из главных причин летальности у больных с ХСН можно назвать внезапную сердечную смерть, на долю которой приходится почти 50% случаев смерти, возникающих в данной когорте больных. В подавляющем большинстве (около 90%) случаев к ней относятся фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия [Бокерия О.Л. и соавт., 2013].

Помимо внезапной сердечной смерти, по данным исследования 254 пациентов ХСН в возрастном диапазоне от 28 до 88 лет наиболее частыми причинами смертности у мужчин также являются декомпенсация ХСН, затем острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и острый инфаркт

миокарда (ОИМ). Если говорить о женщинах, то наибольшая летальность наблюдается от ОИМ, далее – от ОНМК и только потом от прогрессирования ХСН [Даниелян М.О., 2001].

В своей работе Vonpeux и соавторы предсказали устойчивый рост числа пациентов с сердечной недостаточностью: старение населения планеты, успешное лечение острых коронарных синдромов и более длительная выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью – все это способствует увеличению числа «потенциальных» пациентов с сердечной недостаточностью [Vonpeux L. et al., 1994]. Все эти данные указывают на то, что частота возникновения сердечной недостаточности за последние два десятилетия не снизилась и что постарение популяции в сочетании с повышением средней продолжительности жизни способствуют развитию эпидемии сердечной недостаточности.

### **1.3. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Искомые гипотезы о дисфункции наполнения сердца без уменьшения ударного объема крови возникли еще в 80-х годах XX века [Мухаметгареева А.В. и соавт., 2020; Yang X.S.]. Оказалось, что многие больные ХСН не имеют нарушения систолической функции ЛЖ. В данном случае наиболее часто источником возникновения ХСН признается диастолическая дисфункция ЛЖ. Для описания данного механизма развития ХСН был предложен термин «ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка» (ХСН-сФВ ЛЖ) или «диастолическая ХСН» (ДХСН).

#### **1.3.1. Эпидемиология ХСН-сФВ ЛЖ**

Количество больных ХСН-сФВ с каждым годом неуклонно увеличивается и по некоторой оценке уже достигает половины от общего числа пациентов с ХСН. В общей популяции они составляют больше 5%, что может достигать 15 млн человек. [Ul Haq M.A. et al., 2015; López-Sendón J., 2011]. В исследовании ЭПОХА всего 9% госпитализированных больных с ХСН имели низкую ФВ ЛЖ [Беленков

Ю.Н. и соавт., 2011]. У всех пациентов с ХСН вне зависимости от ФК показатель ФВ ЛЖ >60% достигал 78%. По данным российской части популяционного регистра IMPROVEMENT-HF, в котором участвовали терапевты из десятка различных отечественных регионов число пациентов с ХСН-сФВ ЛЖ, достигает почти 85% [Гудиева Х.М. и соавт., 2020]. В Российском регистре ХСН продемонстрировано, что среди пациентов с ХСН 83% больных имеют сохраненную ФВ ЛЖ [Ощепкова Е. В. и соавт., 2015]. В исследовании Euro Heart Survey, которое проходило в 14 странах Европы, включая РФ, акцент был сделан на выявлении большого количества больных с ХСН и нормальной (ФВ >50%) систолической функцией сердца [Shoaib A. et al., 2019]. По данным Фремингемского исследования 51% пациентов имеют нормальную систолическую функцию левого желудочка [Andersson C. et al., 2019]. В Рочестерском эпидемиологическом исследовании, почти половину пациентов с ХСН имеют фракцию выброса левого желудочка более 50% [Бакалец Н.Ф., 2012]. В исследовании клиники Мэйо, был проведен ретроспективный анализ больных с установленным диагнозом ХСН на основании Фремингемских критериев с 1987 по 2001 года [Owan T.E., 2006]. Возраст пациентов с ХСН-сФВ ЛЖ был больше по сравнению с больными с ХСН-нФВ ЛЖ, чаще это были женщины с избыточной массой тела и пониженным гемоглобином. У пациентов с нормальной фракцией выброса преобладало наличие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, но реже выявлялись ишемическая болезнь сердца и дисфункция клапанного аппарата сердца. Также, у больных с ХСН-сФВ ЛЖ была отмечена более низкая летальность. В исследовании, которое проходило в госпиталях канадского города Онтарио на ХСН-сФВ пришлось больше 40% пациентов. Данные пациенты были пожилого возраста, чаще женщины, имели артериальную гипертензию, чаще страдали фибрилляцией предсердий и ХОБЛ [Yamazaki R. et al., 2021]. Смертность достоверно не различалась между двумя группами.

Ретроспективный анализ данных национального регистра США острой декомпенсации сердечной недостаточности продемонстрировал следующие

выводы. Почти половина госпитализаций связана с декомпенсацией сердечной недостаточности с диастолической дисфункцией ЛЖ. Наблюдаемые больные были старше пациентов с ХСН-нФВ, в большинстве своем это были женщины, страдающие АГ и сахарным диабетом [Alyamani M. et al., 2018]. У больных с ДСН выявлено достоверное снижение скорости клубочковой фильтрации и уровня гемоглобина [Павлыш Е.Ф. и соавт., 2019]. Показатели общая смертность и регоспитализаций при сравнении пациентов с сохраненной и сниженной ФВ не различаются: 36,1 и 35,3% [Fonarow G.C., 2007]. Таким образом, можно говорить о том, что больной с ХСН-сФВ имеет свой характерный «портрет»: чаще это женщина пожилого возраста, страдающая артериальной гипертензией, сахарным диабетом, избыточной массой тела, нарушением функции почек и анемией.

В отличие от систолической ХСН, число больных с диастолической дисфункцией ежегодно растет, что подтверждает увеличение распространенности ХСН-сФВ ЛЖ на 10-20% в последние годы [Martínez-Braña L. et al., 2015; Owan T.E. et al., 2006; Heidenreich P.A. et al., 2013]. Такое увеличение числа больных с ХСН-сФВ некоторыми авторами характеризуется следующим: «старением населения, в том числе и больных с ХСН; распространенностью сопутствующей патологии, обуславливающей формирование и прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ; совершенствованием методов диагностики (более частое использование ЭхоКГ, определения натрийуретических пептидов), терапевтических и хирургических методов лечения ССЗ» [Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т., 2018]. С недавнего времени ХСН-сФВ вышла на первое место по количеству обращений за медицинской помощью по причине декомпенсации ХСН, и даже обошла в этом показателе пациентов с ХСН-нФВ. Так, по данным американских исследований, ежегодно почти 300 тыс. госпитализаций у больных с диастолической дисфункцией связано с прогрессирующей ХСН [Heidenreich P.A. et al., 2013].

Каждый год смертность больных с ХСН-сФВ колеблется от 1,3 до 17,5%, пятилетняя выживаемость составляет 20–25%, а десятилетняя – близка к 0 [Owan

T.E. et al., 2006; Heidenreich P.A. et al., 2013; Redfield M.M. et al., 2003; Chun S. et al., 2012]. После пятилетнего проспективного исследования, проведенном во Франции с 2000 по 2006 гг. были опубликованы даже более внушительные цифры. Выявлено, что у 368 пациентов с ХСН-сФВ ЛЖ у 59% смерть наступила по кардиоваскулярным причинам, а у 41% по причинам, не связанным с ССЗ [Tribouilloy C. et al., 2008]. Если сравнивать больных с нормальной и низкой ФВ ЛЖ, то уровень летальности при наблюдении не различается. Стоит отметить, что у пациентов с ХСН-нФВ за последние 15 лет показатели выживаемости значительно улучшились, а у больных с ХСН-сФВ ЛЖ ситуация изменений не претерпела [Christopher A.P., 2009].

### **1.3.2. Патогенез ХСН-сФВ ЛЖ**

Нарушение диастолической функции (ДД) ЛЖ является основным механизмом развития ХСН-сФВ. В литературе под ДД ЛЖ подразумевают эхокардиографическое понятие и клинический симптомокомплекс ХСН-сФВ. Под понятием ДД имеют ввиду патофизиологический аспект: «нарушение наполнения ЛЖ для осуществления адекватного сердечного выброса при нормальном давлении в легочных венах» [Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2012; Алехин М.Н., 2010; Атрощенко Е.С., 2010; Lanier G.M. et al., 2012; AlJaroudi W.A. et al., 2014]. Таким образом, ДД является результатом кардиальной патологии, при которой адекватное наполнение ЛЖ возможно при повышенном давлении в легочных венах.

В последнее время все большую актуальность приобретает новое представление о возникновении диастолической ХСН, в которой центральное место отводится нарушению внутриклеточной передачи сигналов через циклический гуанилатмонофосфат (цГМФ) [Tschöpe C. et al., 2009]. ЦГМФ - вторичный посредник таких путей как NO и предсердный и мозговой натрийуретический гормон. На фоне коморбидной патологии развивается воспалительный процесс в коронарных сосудах, сопровождающийся продукцией

таких медиаторов воспаления как интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , растворимого ST2 и пентраксина-3. Эндотелий коронарных сосудов реагирует выработкой активных форм кислорода и E-селектина. Это приводит к накоплению пероксинитрита и снижению биодоступности NO, снижению работы растворимой гуанилатциклазы в клетках миокарда. Впоследствии снижается внутриклеточный уровень цГМФ, а также активность протеинкиназы G. Вследствие гипофосфорилиции молекул титина и устранения тормозящего влияния протеинкиназы G повышается остаточное напряжение кардиомиоцитов с последующим развитием их гипертрофии. Выработка E-селектина на клетках эндотелия способствует перемещению моноцитов в подэндотелиальное пространство и продукции трансформирующей ростовой фактор- $\beta$ . Он стимулирует превращение фибробластов в миофибробласты и отложение коллагена в межклеточном пространстве миокарда [Tschöpe C. et al., 2009; van Heerebeek L. et al., 2012]. В итоге, меньшая биодоступность NO приводит к сниженной активности цГМФ, что отрицательно влияет на факторы давления наполнения левого желудочка: увеличивает жесткость миокарда и тормозит его расслабление.

Подтверждение данной концепции нашлось во многих клинических и экспериментальных исследованиях. Изучая материалы биопсии миокарда выявлено, что у пациентов с ХСН-сФВ внутриклеточная концентрация цГМФ и уровень активности протеинкиназы G значительно ниже, а напряжение кардиомиоцитов выше, чем при ХСН-нФВ ЛЖ [Franssen C. et al., 2016]. Наличие миокардиального и системного микрососудистого воспаления в механизме развития ХСН-сФВ ЛЖ бесспорно, как и то, что у больных ХСН-сФВ ЛЖ присутствует эндотелиальная дисфункция [Paulus W.J. et al., 2013].

### **1.3.3. Клиническая картина при ХСН-сФВ ЛЖ**

Клиническая диагностика диастолической ХСН, в отличие от систолической, бывает затруднена, так как она не может полагаться только на данные собранного анамнеза и физикального осмотра больного. Еще в 1983 году в работах

исследователей было показано, что клинические проявления обеих форм нарушения функции ЛЖ практически не отличаются [Pfeffer M.A. et al., 2019]. Появлению клиники ХСН-сФВ часто предшествует малосимптомный или бессимптомный период диастолической дисфункции сердца, обнаруживающийся только на уровне патофизиологии [Горбаченков А.А. и соавт., 2006]. Прогрессирование диастолической дисфункции приводит к дальнейшему увеличению давления в левых отделах сердца и легочных венах, тем самым формируя признаки застойных явлений в легких и большом круге кровообращения, исходом которых становятся типичные жалобы больных и клиника диастолической сердечной недостаточности.

В клиническую картину ХСН-сФВ ЛЖ входят такие симптомы, как повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке и снижение толерантности к физической нагрузке.

Причиной возникновения одышки является повышение давления в ЛП вследствие длительного нарушения диастолической функции ЛЖ. Также уменьшения градиента давления между легочными венами и ЛП, что ведет к нарушению возврата крови от легких. Ослабление вазодилатационного резерва организма также влияет на переносимость нагрузки больными с диастолической ХСН. Это связано с эндотелиальной дисфункцией мелких и средних артерий, что мешает адекватному приросту сердечного выброса при физической нагрузке [Ahmed .A. et al., 2020]. В этот период организм должен усилить кровоток через работающие мышцы за счет расширения их артерий и артериол. Это осуществляется с помощью повышения активности NO-синтазы и выделения NO эндотелиоцитами, который расслабляет гладкие мышцы сосудов. При диастолической ХСН мышцы недополучают необходимый объем кислорода, а возрастающее сопротивление кровотоку повышает посленагрузку на ЛЖ. Таким образом, симптомы ХСН и способность переносить физическую нагрузку напрямую связаны с тяжестью эндотелиальной дисфункции [Abudiab M.M. et al., 2013].

#### **1.4. Состояние функции почек у больных с ХСН. Понятие о кардиоренальном континууме**

Взаимоотношения между работой сердца и почек являются важными для регуляции функций и контроля гемодинамики. Почки занимают центральную роль в поддержании гомеостаза, электролитного баланса, а также регуляции артериального давления в организме [Thomas P., Dasgupta I., 2015; Wadei H.M., Textor S.C., 2012]. Взаимосвязь между сердцем и почками происходит на многих уровнях, включая симпатическую нервную систему (СНС), ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), эндотелин, натрийуретические пептиды и антидиуретический гормон [Goldsmith S.R. et al., 2018]. Еще Э.Г. Старлингом, в конце XIX века, была выдвинута теория о роли почек в формировании ХСН путем задержки натрия и воды. Одним из первых отечественных ученых, коснувшихся вопроса взаимодействия почек и сердца, был Е.М. Тареев, посвятив застойной почке целый раздел в своей монографии «Нефриты» [Тареев Е.М., 1958].

На основании многих эпидемиологических и клинических исследований было установлено, что степень тяжести нарушения почечной функции ассоциировано с риском общей смерти и возникновением различных ССЗ [Soni S. et al., 2009]. К примеру, у пациентов с терминальной стадией поражения почек смертность от кардиоваскулярной патологии увеличивается в 5 раз по сравнению с лицами без дисфункции почек [Schefold J.C. et al., 2016; Vock J.S. et al., 2010]. Комбинация АГ, хронической болезни почек (ХБП) и гипертрофии левого желудочка может являться триггером для развития почечно-сердечной недостаточности, вплоть до риска возникновения внезапной смерти [Лопина Е.А., Гришина Н.П., Либис Р.А., 2019]. Одновременно с этим, сердечная недостаточность, не завися от тяжести, нередко становится предиктором отрицательного прогноза у пациентов с ХБП [Vock J.S. et al., 2010]. Результаты регистра «JCARECARD» показали, при ХБП основной причиной для экстренной госпитализации можно назвать прогрессирующую хроническую сердечную недостаточность [Hamaguchi S. et al., 2009]. В одной из наших работ у больных с

артериальной гипертонией присоединение ХСН-сФВ ЛЖ усугубляло повреждение проксимальных канальцев и канальцевого тубулоинтерстиция, особенно при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [Жежа В.В. и соавт., 2017].

Согласно регистру ADHERE, в который были включены приблизительно 100 тысяч человек с острой сердечной недостаточностью (ОСН) и декомпенсацией ХСН, СКФ у всех пациентов была значительно снижена (48,9 у мужчин и 35,0 мл/мин/м<sup>2</sup> у женщин), а уровень креатинина сыворотки повышен (176 мкмоль/л) [Adams K.F. et al., 2005]. Основываясь на системе Medicare, поражение почек, вычисленное по формуле MDRD, обнаруживалась у 60,4% больных, проходящих лечение в стационаре с диагнозом хроническая сердечная недостаточность [McClellan W.M. et al., 2004]. В работе других авторов, снижение СКФ рассчитанной по той же формуле MDRD ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> на протяжении 3 месяцев регистрировалось у 50,2% пациентов с ХСН [Bruch C. et al., 2007]. Иные исследования также продемонстрировали снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> среди стационарных больных с острой декомпенсацией ХСН, и их число составляло от 50 до 70% [Chen Y.L. et al., 2021; Kabir H. et al., 2020; Polonsky T., Vakris G., 2020; Shah N. et al., 2017; Matsushita K. et al., 2017]. Анализируя данные масштабных клинических исследований было установлено, что снижение клиренса креатинина и СКФ, рассчитанных с помощью уравнений Кокрофта-Голта, и MDRD, < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> обнаружено у 32-50% пациентов с ХСН [O'Meara E. et al., 2014]. На основании результатов 16 рандомизированных клинических исследований, посвященных ХСН, было обнаружено, что 63 % больных с ХСН имели легкую степень ХБП, а 20 % — умеренную и тяжелую степени [Graffagnino J. et al., 2020]. При этом снижение СКФ на каждые последующие 10 мл/мин/м<sup>2</sup> коррелирует с 7% увеличением смертности от сердечно-сосудистых причин. В работах российских авторов указано, что снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (по формуле MDRD) отмечается у 77,1%, а ХБП различных стадий — более чем у 90% пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ [Резник Е.В. и соавт., 2010]. На основании популяционного исследования NHANES III было установлено, что у жителей США в возрасте

старше 20 лет 1 стадия ХБП была у 3,3%, 2 стадия — у 3,0% и 3 стадия — у 4,3% населения [Shafi T. et al., 2012; Jones C.A. et al., 2011]. Можно сделать выводы о том, что распространенность поражения почек при ХСН многократно выше, чем у пациентов без сердечно-сосудистой патологии.

Диагностика почечной дисфункции при кардиальной патологии на доклинической стадии необходима для оценки сердечно-сосудистого риска, разработки стратегии и тактики ведения больных ХСН. Это привело к появлению определений «кардиоренальный синдром» (КРС), и «кардиоренальный континуум» [House A.A., 2013; Grodin J.L., 2018; Di Lullo L. et al., 2015; Zununi Vahed S. et al., 2019]. Н.А. Мухин и соавт. полагают, что свойственным для КРС является единство факторов риска и патогенеза заболеваний почек и сердца [Мухин Н.А. и соавт., 2008]. J. Portoles Peres и соавт. считают, что КРС – это состояние, которое характеризуется одновременным нарушением работы сердца и почек, причем данная дисфункция усугубляется за счет обратной связи быстро прогрессирующим обоюдным повреждением [Portoles P.J., Cuevas V.X., 2008]. Отсутствие четкой формулировки и целостности понятий о патофизиологических механизмах кардиоренальных взаимоотношений и их клиническом выражении создавали существенные трудности для своевременной диагностики и лечения.

В 2008 году на конференции ADQI Ronco и соавт. представили определение и классификацию КРС [Ronco C. et al., 2008]. КРС представляет собой «патофизиологическое нарушение работы сердца и почек, в основе которого лежит острое или хроническое нарушение одного из органов приводящее к острому или хроническому нарушению другого» [Сторожаков Г.И. и соавт., 2009]. Первичной может быть патология почек, приводящая к развитию острого или хронического ренального повреждения, а затем сердечно-сосудистым осложнениям и СН. И, напротив, первичная патология сердца может привести к СН, которая вызывает формирование дисфункции и повреждение почек [Сторожаков Г.И. и соавт., 2009]. Развитие ХСН приводит к прогрессивному

ухудшению функционирования почек, что усугубляет течение основного заболевания, при этом не всегда возможно определить, что явилось первоисточником развития КРС, так как патология почек долгое время может протекать субклинически [Гришина Н.П. и соавт., 2019]. В 2010 году вышло соглашение *Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative* [Ronco C. et al., 2010], особенностью которого явилось заявление о неоднородности КРС как понятия. В связи с этим было выделено пять основных типов синдрома в соответствии с наличием острой или хронической сердечной недостаточности, а также первичности или вторичности появления патологии сердца или почек в отношении друг друга. Исследователи полагали, что предложенная ими классификация поможет более четко определить основные патофизиологические механизмы возникновения КРС, сформулировать наиболее оптимальные подходы к его терапии и профилактике, проанализировать риск возникновения неблагоприятного клинического исхода индивидуально для каждого больного [Ronco C. et al., 2010, 2008].

Острый кардиоренальный синдром (КРС 1-го типа) проявляется резким ухудшением деятельности сердца, ведущим к острому повреждению почек (ОПП). До 19% случаев острого коронарного синдрома и до 70% случаев кардиогенного шока может сопровождаться возникновением КРС 1 типа. [Tung Y.C. et al., 2015; Buargub M., Elmokhtar Z.O., 2016; Schefold J.C. et al., 2016]. Острое поражение почек наблюдается у 24-45% пациентов с ОЧН и острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [Leite A. et al., 2020; Singh S. et al., 2019; Nhat M.G. et al., 2020; Templeton E.M. et al., 2020]. Возникновение КРС 1 типа связано с большей общей и кардиальной летальностью, с более длительным стационарным лечением, а так же частотой повторных госпитализаций и ухудшением ХБП. ОПП во многих случаях возникает в первые сутки госпитализации: 50% — в первые 4 дня, 70–90% — в первую неделю [Ronco C. et al., 2010]. Величина скорости клубочковой фильтрации имеет такую же отрицательную связь с уровнем летальности при

сердечной недостаточности, как и фракция выброса ЛЖ. Помимо этого, ОПП у больных с низкой фракцией выброса ЛЖ протекает тяжелее, чем у больных с сохраненной ФВ [Adams K.F. et al., 2005; Fonarow G.C. et al., 2007; Buargub M., Elmokhtar Z.O., 2016; Marenzi G. et al., 2016]. Риск возникновения неблагоприятных событий пропорционален тяжести ОПП и возрастает независимо от его продолжительности. Увеличение показателя сывороточного креатинина приблизительно на 27 мкмоль/л связано с ростом смертности. При остром кардиоренальном синдроме возникновение ОПП обусловлено расстройством перфузии почек из-за падения сердечного выброса и/или выраженного повышения венозного давления [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2011].

Хронический кардиоренальный синдром (КРС 2-го типа) обусловлен наличием хронической кардиальной патологии, ведущей к прогрессированию ХБП. В популяции больных ХСН ренальная дисфункция встречается достаточно часто и составляет от 45 до 63,6% [Campbell R.C., Ahmed A., 2012; Campbell R.C. et al., 2009]. Поражение почек считается самостоятельным отрицательным прогностическим фактором касательно развития любого типа ХСН и сердечно-сосудистой смерти. Кроме этого обнаружены тесная корреляция между степенью ренальной дисфункции и ухудшением клинических исходов [Kocabas U., et al., 2020; Kashioulis P. et al., 2020]. Длительная гипоперфузия почек вследствие микро- и макрососудистого поражения является важным аспектом нарушения работы почек при КРС 2 типа [Dimopoulos K. et al., 2008; Kajimoto K. et al., 2014]. Также для хронического КРС свойственно значительное поражение нейрогормональных механизмов: повышенная выработка вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина, эндотелина), снижение выработки эндогенных вазодилататоров (натрийуретических пептидов, оксида азота). Еще одним из факторов, влияющих на развитие почечного повреждения при ХСН можно считать медикаментозную терапию, применяющуюся в лечении данной патологии. Риск возникновения ХБП у больных с сердечной патологией в разы выше, чем у здоровых лиц, а комбинация любых двух факторов сердечно-

сосудистого риска повышает шансы почти в 4 раза [McCullough P.A. et al., 2008]. Развитие ХБП тесно связано с АГ, так как даже высокое нормальное артериальное давление увеличивает риск возникновения микроальбуминурии (МАУ) более чем в два раза по сравнению с пациентами с оптимальным давлением. Сочетание таких нарушений обмена как гиперурикемия, гипергликемия и дислипидемия приводят к прогрессированию гипертонического нефросклероза при АГ. Кроме этого, снижение СКФ при даже при неосложненной гипертонической болезни сопряжено с двукратным увеличением риска сердечно-сосудистой смертности [Roghi A. et al., 2008; Despres J.P., 2006].

Острый ренокардиальный синдром (КРС 3-го типа) обусловлен ОПП, которое ведет к ОЧН. Развитие КРС 3-го типа чаще всего происходит у стационарных пациентов и больных, находящихся в реанимационном отделении. ОПП оказывает влияние на сердечную деятельность с помощью некоторых механизмов [Ronco S. et al., 2010]. Ишемия почечной паренхимы способна самостоятельно индуцировать воспаление и гибель кардиомиоцитов. Задержка жидкости ведет к развитию ОЧН, гиперкалиемия — к нарушениям ритма и остановке сердечной деятельности, а уремия влияет на силу сокращения миокарда и приводит к формированию перикардита. Ацидоз при поражении почек обуславливает появление легочной вазоконстрикции и нарушения работы ПЖ, влияет на силу сердечных сокращений и баланс электролитов, что может привести к развитию нарушений ритма и проводимости. [Дзяк Г. В., Каплан П. А., 2012].

Хронический ренокардиальный синдром (КРС 4-го типа) — это состояние, при котором первичная хроническая патология почек приводит к дисфункции сердца. По результатам популяционных исследований, на долю заболеваний почек в США, Европе и Японии приходится 10–13%, а в группах высокого риска — до 20% и распространенность нефропатий продолжает неклонно расти [Coresh J., et al., 2008; Ivanovski N., 2012]. Основными факторами нарушения работы почек в последнее время можно назвать сахарный диабет 2-го типа и артериальная

гипертензия. Не менее значительной ролью обладают такие распространенные состояния, как атеросклеротическое поражение сосудов, избыточная масса тела и сердечная недостаточность. У пациентов с ХБП встречаемость кардиальной патологии, общая и кардиальная смертность ассоциированы с тяжестью почечной дисфункции [Kabodan M. et al, 2018]. Одновременно с этим можно выделить влияние недостатка эритропоэтина при ХБП на миокард, которое проявляется хроническим воспалением и впоследствии фиброзом и гибелью кардиомиоцитов. [Bagla A.G., Ickin M., 2012].

Вторичный кардиоренальный синдром (КРС 5-го типа) характеризуется возникновением одновременного комбинированного поражения сердца и почек, происходящих по причине острого или хронического системного расстройства. При таком поражении дисфункция одного органа оказывает влияние на работу другого. К таким расстройствам относятся сепсис, сахарный диабет, амилоидоз, саркоидоз, ревматические заболевания (системные васкулиты, системная красная волчанка, системная склеродермия). Острый септический процесс практически всегда воздействует на работу сердца и почек, вызывая ОПП одновременную дисфункцию миокарда [Bagshaw S.M. et al., 2009; Oppert M. et al., 2008]. К сожалению, сведений о распространенности 5-го типа КРС недостаточно в связи с большим числом предрасполагающих патологических состояний [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2011].

### **1.5. Патогенез кардиоренального синдрома у больных с ХСН**

В формировании кардиоренального синдрома у больных с ХСН участвуют гемодинамические нарушения, факторы нейрогуморальной активации, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, воспаление, окислительный стресс, эмболии почечных сосудов и другие патогенетические механизмы [Полозова Э.И., 2020; Корж А.Н., 2016; Щекочихин Д.Ю. и соавт, 2013; Bongartz L.G. et al., 2012; Cruz D.N. et al., 2013; Di Lullo L. et al., 2015].

### 1.5.1. Гемодинамические механизмы патогенеза КРС

К гемодинамическим механизмам развития КРС при ХСН относятся: снижение сердечного выброса, развитие венозного застоя и повышение внутрибрюшного давления. Ранее главную роль в патологии почек при ХСН отдавали падению сердечного выброса, которое посредством нарушения кровотока приводит к гипоксии, ишемии, повреждению почек и их функции [Braam B. et al., 2012; Iyngkaran P. et al., 2012]. Но острое и хроническое повреждение почек может развиваться вне зависимости от сердечного выброса как у больных с ХСН-сФВ так и у больных с ХСН-нФВ ЛЖ [Kajimoto K. et al., 2014; Nohria A. et al., 2008]. Основываясь на этом факте можно полагать, что снижение сердечного выброса является не единственным триггером в возникновении ХБП при ХСН. Затем исследователи обратили внимание на участие венозного застоя и повышения центрального венозного давления в снижении СКФ [Tabucanon T., Tang W.H.W., 2020; Lazzarini V. et al., 2012]. При повышении центрального и почечного венозного давления происходит перерастяжение венул вокруг дистальных отделов нефрона, что создает компрессию канальцев, ведя к повышению давления в последних и поступлению фильтрата в интерстиций. В свою очередь, венозный застой в почках индуцирует гипоксию окружающих тканей, развитие воспаления и повреждение нефронов, следствием которых является клубочковая и канальцевая дисфункция [Медведева Е.А., Шиляева Н.В., 2017; Mullens W. et al., 2009]. Помимо этого, на поражение почек при ХСН влияет увеличение внутрибрюшного давления [Mohmand H., Goldfarb S., 2011; Mullens W. et al., 2008] путем компрессии вен и паренхимы почек извне и падению СКФ [Nunez J. et al., 2015]. Значимость повышенного центрального венозного давления и внутрибрюшного давления превосходит снижение системного артериального давления, падение сердечного выброса и повышение давления заклинивания легочных капилляров в снижении СКФ при ХСН [Lazzarini V. et al., 2012].

### 1.5.2. Нейроэндокринные механизмы патогенеза КРС

Нейроэндокринными механизмами, вносящими свой вклад в возникновение КРС при ХСН, считаются активация РААС, симпатoadреналовой системы (САС), избыточная продукция эндотелина, вазопрессина (АДГ) и др. Продукты активации этих систем приводят к вазоконстрикции сосудов почек, тем самым ухудшая почечный кровоток и способствуя развитию хронической гипоксии, ишемии и повреждению почек [Anand I.S., 2013; Goldsmith S.R. et al., 2018]. Также, при вазоконстрикции происходит прогрессирование дисфункции миокарда за счет увеличения постнагрузки на сердце [Xu B., Li H., 2015].

#### *Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе КРС*

Ангиотензин II (АТII) влияет на задержку натрия и воды [Askoxyllakis V. et al., 2010; Zhuo J.L., Li X.C., 2013; Xu B., Li H., 2015], приводя к появлению отеков и усилению преднагрузки на сердце. Также, АТII вызывает сужение артериол клубочков, тем самым повышая фильтрационную фракцию и СКФ у пациентов с начальной ХСН, независимо от падения ренального кровотока [Xu B., Li H., 2015; Goldsmith S.R. et al., 2018]. Это приводит к временному сохранению почечной функции, но к повреждению нефронов в дальнейшем, вследствие повышения проницаемости базальной мембраны и потери ее отрицательного заряда. По мере развития тяжелой ХСН с низкой ФВ почечный кровоток продолжает ухудшаться и компенсаторные механизмы не справляются, что ведет к падению ренального перфузионного давления и СКФ [Резник Е.В., 2011; Резник Е.В., Никитин И.Г., 2019; Grossektler L. et al., 2020; Palazzuoli A. et al, 2015].

АТII повышает внутриклубочковое давление, проницаемость базальной мембраны клубочков и приводит к потере ей отрицательного заряда, что способствует развитию альбуминурии и протеинурии. Избыток белков в клетках канальцев способствует набуханию и разрушению лизосом, разрыву базальных мембран канальцев и поступлению плазменных белков в окружающие ткани. В интерстиции активируются фибробласты, синтез внеклеточного матрикса, что

ведет к развитию интерстициального фиброза и нефросклероза. Так же фибробласты вносят вклад в ишемию посредством вазоконстрикции канальцевых сосудов [Резник Е.В., Никитин И.Г., 2019]. Еще одна роль АТII – провоцировать разрастание клеток мезангия клубочков и стимулировать выработку фактора роста b, вследствие чего происходит продукция внеклеточного матрикса и возникновение гломерулосклероза [Urushihara M., Kagami S., 2017; Lee H.S., 2012].

АТ II влияет и на высвобождение альдостерона [Xu B., Li H., 2015; Goldsmith S.R. et al., 2018], который через реабсорбцию натрия на уровне дистальных канальцев и собирательных трубочек приводит к развитию отечного синдрома [Ватутин, Н. Т., 2019; Delles C. et al., 2001]. Также, в развитии фиброза и гломерулосклероза почек немаловажную роль играет альдостерон, содействуя разрастанию соединительной ткани у больных с ХСН [Remuzzi G. et al., 2008].

#### *Роль симпатoadреналовой системы в патогенезе КРС*

Свой вклад в ренальную дисфункцию при ХСН так же вносит активность САС [Bristow M.R., 2011]. За счет стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов происходит задержка натрия и воды в ПК [Обрезан А.Г., Куликов Н.В., 2017]. При активации  $\alpha$ 1-адренорецепторов клубочковых артериол происходит вазоконстрикция и ухудшение почечного кровотока, а  $\beta$ 1 –адренорецепторов, расположенных в клетках юкстагломерулярного аппарата - выработка ренина и стимуляция РААС [Delles C., Schmieder R.E., 2001; Xu B., Li H., 2015].

#### *Другие механизмы нейроэндокринной активации в патогенезе КРС*

При ХСН возрастает уровень таких биологически активных веществ, как антидиуретический гормон, эндотелины и аденозин, которые приводят к нарушению почечного кровообращения, задержке воды, венозному застою и повышенной преднагрузке на сердце [Askoxyllakis V. et al., 2010; Xu B., Li H., 2015; Soni S.S. et al., 2012]. В результате этого происходит снижение СКФ посредством повреждения клубочков и интерстиция почек [Lazzarini V., 2012;

Kumar U. et al., 2019; Guieu R. et al., 2020; Miyauchi T., Sakai S., 2019; Lazzarini V. et al., 2012; Vallon V. et al., 2008]. По всей вероятности, компенсаторные нейрогуморальные механизмы являются быстро истощаемыми. Длительная ишемия на фоне сужения почечных сосудов приводит к повреждению почек, а задержка жидкости усугубляет сердечную деятельность, что в свою очередь, способствует еще большей дисфункции почек [Boerrigter G. et al., 2009].

В начале развития ХСН факторы нефропротекции, такие как натрийуретические пептиды (НУП), простагландины E2 и I2 и оксид азота сдерживают негативное действие нейрогуморальной активации [Palazzuoli A. et al., 2015; Burnett J.C. Jr., 2019; Xu B., Li H., 2015; Jönsson S. et al., 2014; Goldsmith S.R. et al., 2018]. Натрийуретические пептиды, к которым относятся предсердный (пНУП, ANP), мозговой (мНУП, BNP), С-натрийуретический пептид (CNP) и уродилатин повышают ренальный кровоток и СКФ за счет расширения приносящих и сужения выносящих артериолы [Резник Е.В., 2007; Soni S.S. et al., 2012]. Кроме того, НУП угнетает реабсорбцию натрия и воды и снижает выработку ренина и альдостерона. Компенсаторные механизмы поддерживают работу почек на должном уровне, но в дальнейшем развивается устойчивость к действию НУП. Это вызвано уменьшением притока ионов натрия к собирательным трубочкам из-за снижения СКФ или усиления проксимальной реабсорбции натрия, а так же с разрушением НУП проксимальными эндопептидазами. [Xu B., Li H., 2015; Goldsmith S.R. et al., 2018]. При ХСН происходит усиленное образование простагландинов E2 и I2, которые за счет сосудорасширяющего эффекта усиливают почечный кровоток и натрийурез [Soni S.S. et al., 2012]. Наряду с этим, оксид азота (NO) непосредственно участвует в изменении объема внеклеточной жидкости почками. Продемонстрировано, что при ХСН снижается продукция NO, преимущественно за счет падения активности NO-синтазы [Soni S.S. et al., 2012]. Также известно, что нарушение выработки NO играет немаловажную роль в эндотелиальной дисфункции. В работе Keilstein и соавт. было продемонстрировано, что при ХСН существует корреляция между

расстройством почечного кровотока, нарушением эндотелиальной вазодилатации и повышением уровня асимметричного диметиларгинина [Bagshaw S.M., Cruz D.N., 2010]. По мере развития КРС нефропротективные эффекты НУП, простагландинов и NO оказываются исчерпаны, что ведет к нарастанию расстройства почечной гемодинамики и нарушению функционального состояния почек [Palazzuoli A. et al, 2015; Jönsson S. et al., 2014].

### *Роль окислительного стресса, воспаления и апоптоза при КРС*

Помимо вышеперечисленных механизмов развития КРС, немаловажными считаются окислительный стресс, активация системы воспаления и апоптоз [Tersalvi G. et al., 2020; Savira F. et al., 2020; Hatamizadeh P. et al., 2013; Yogasundaram H. et al., 2019]. На формирование окислительного стресса влияет активация РААС и САС, посредством стимуляции выработки активных радикалов кислорода (АРК) [Tersalvi G. et al., 2020; Savira F. et al., 2020; Duni A. et al., 2017]. Его роль связана с повреждением клеток миокарда, эндотелия и почек [Daenen K. et al., 2019; Rysz J. et al., 2020]. АРК влияют на разрастание клеток почечных артериол, тем самым ухудшая гемодинамику и активируя гибель клеток ПК [Rubattu S. et al., 2013; Giam B. et al., 2016; Tersalvi G. et al., 2020; Savira F. et al., 2020]. Повреждение почечных структур посредством окислительного стресса стимулирует секрецию РААС и усиливает отрицательное влияние на почки. Помимо окислительного стресса, в повреждение почек при ХСН вносит свой вклад воспаление [Tersalvi G. et al., 2020; Savira F. et al., 2020; Cruz D.N. et al., 2013; Carracedo J. et al., 2020]. В ответ на чрезмерную нагрузку и ишемию кардиомиоциты продуцируют цитокины [Colombo P.C. et al., 2012]. В свою очередь, воспалительный процесс усугубляется за счет венозного застоя и поступления токсинов через стенку кишечника [Colombo P.C. et al., 2008]. При развитии ХСН у пациентов повышались показатели С-реактивного белка, интерлейкина-1, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, интерлейкина-18, молекул клеточной адгезии, ФНО- $\alpha$  [Bozkurt B. et al., 2010; Cruz D.N. et al., 2013; Panico C., Condorelli G., 2018; Van Tassell B.W. et al., 2017]. Повышение концентрации

данных «индикаторов» воспаления связано с развитием апоптоза в клетках миокарда, гладкой мускулатуры сосудов и почек [Медведева Е.А., Шиляева Н.В., 2017].

В прогрессировании воспаления участвуют такие звенья нейрогуморальной системы как транскрипционный ядерный фактор каппа В (NF-κB), ФНО-α, интерлейкин-6 и моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP-1) [Tersalvi G. et al., 2020; Savira F. et al., 2020; de Queiroz T.M. et al., 2020]. Вместе с тем САС может поддерживать систему воспаления путем косвенной, через норадреналин, выработки цитокинов в печени и сердце, а так же нейропептида Y [Bongartz L.G. et al., 2012; Tersalvi G. et al., 2020; Savira F. et al., 2020]. Он влияет на спазм и пролиферацию сосудов, приводя к усилению ишемии и стимуляции воспалительного процесса [Bozkurt B. et al., 2010; Ajijola O.A. et al., 2020]. Хотя достоверных фактов в литературе на данный момент недостаточно, но есть информация, что окислительный стресс и воспаление приводят к возникновению повреждений почечной ткани и развитию нефросклероза [Cruz D.N. et al., 2013; Entin-Meer M. et al., 2012; Lekawanvijit S. et al., 2012; Lu J. et al., 2012].

#### *Анемия в патогенезе КРС*

КРС часто осложняется коморбидной анемией, которая приводит к реципрокным и прогрессирующим сердечным и почечным нарушениям. Триада СН, ХБП и анемии называется синдромом кардиоренальной анемии. Анемия у больных ХСН является следствием относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина, а так же провоспалительной активацией и увеличением концентрации гепсидина-25. Гепсидин-25 – пептид, осуществляющий регуляцию метаболизма железа за счет его расщепления в гепатоцитах, энтероцитах двенадцатиперстной кишки и ретикулоэндотелиальных макрофагах, тем самым ингибируя абсорбцию экзогенного железа в кишечник и высвобождая железо из депо. Гепсидин-25 также влияет на синтез медиатора воспаления IL-6 (который, как известно, повышается при ХБП) [Hatamizadeh P. et al., 2013; Young B., Zaritsky

J., 2009]. Таким образом, развитие анемии приводит к хронической гипоксии, ишемии и дисфункции, как сердца так и почек [Krzesiński P. et al., 2020].

### *Другие механизмы, участвующие в патогенезе КРС*

Еще один фактор, который может привести к прогрессированию ХСН и нарушению функции почек - эпизоды острой декомпенсации ХСН [Cruz D.N. et al., 2013]. Выявлена прямая корреляция между количеством случаев ухудшения ХСН и возникновением ренальной дисфункции [Ohshima K. et al., 2011]. Данный факт объясняют тем, что при декомпенсации ХСН нередко возникает острое повреждение почек с дальнейшим прогрессированием и формированием ХБП [Chawla L.S., Kimmel P.L., 2012; Cruz D.N. et al., 2013]. Атеросклероз так же влияет на развитие КРС. Атеросклероз вносит непосредственный вклад в расстройство почечного кровотока и приводит к развитию ишемической болезни почки. К тому же, заболевание почек само по себе является триггерным аспектом формирования атеросклероза. Другими словами атеросклероз и дисфункция почек обоюдно влияют друг на друга и вместе на развитие кардиоренальной недостаточности [Natamizadeh P. et al., 2013].

## **1.6. Новые биомаркеры кардиоренального синдрома.**

### **Необходимость и возможности их использования.**

Ранняя диагностика кардиоренального синдрома дает возможность вовремя начать необходимую терапию, предотвратить возникновение осложнений и снизить смертность, а иногда даже предупредить развитие сердечной и почечной патологии. В частности, улучшение качества диагностики КРС 2 типа позволяет на раннем этапе выявить снижение функциональной активности почек для предупреждения прогрессирования ХСН [Лопина Е.А., Гришина Н.П., Либис Р.А., 2019]. Тем не менее, нарушение почечной функции дает о себе знать только на поздних стадиях, а повреждение клеток вследствие молекулярных изменений, проявляется экспрессией биомаркеров [Ronco C., Cruz D.N., 2009]. В современной лабораторной диагностике повсеместно используется метод определения

почечного повреждения по уровню креатинина в сыворотке крови и существующие классификации и шкалы привязаны к данному параметру. Несмотря на это, сывороточный креатинин обладает недостаточной чувствительностью и специфичностью, приводя к ошибочным результатам оценки работы почек [Devarajan P., 2008]. Скорость клубочковой фильтрации и формула СКД-ЕРІ для ее расчета можно считать более достоверными параметрами [Levin A. et. al, 2013]. Критерием диагностики служит снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3 месяцев и более, независимо от наличия других признаков повреждения почек. К другим маркерам повреждения почек относятся: альбуминурия/протеинурия, высокое соотношение альбумин/креатинин (UACR) и белок/креатинин (UPCR), изменение мочевого осадка с присутствием форменных элементов крови и цилиндров, канальцевая дисфункция (глюкозурия в отсутствии гипергликемии, фосфатурия и др.), гистологические и структурные изменения, а так же трансплантация почки в анамнезе [Моисеев В.С. и соавт., 2014; Смирнов А.В. и соавт., 2012]. Однако на современном этапе достоверность этих методов не является абсолютной, что приводит к дальнейшему поиску метода диагностики, который сможет надёжно отражать состояние работы почек.

Основываясь на нынешних представлениях последних лет, идеальный маркер КРС должен обнаруживаться на начальных стадиях заболевания, указывать на тяжесть процесса и время повреждения, использоваться для прогнозирования, быть высокочувствительным, специфичным и экономически приемлемым. Также отмечается возможность его применения для определения риска, классификации КРС и оценки эффективности проведенного лечения, а может быть, и в качестве терапевтических целевых показателей [Золотарева Е.В., Муджиб А.М., 2015]. Как более чувствительные и специфичные параметры дисфункции и патологии почек в настоящее время известны новые биохимические маркеры. К ним относятся: нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин (NGAL), молекула почечного повреждения (KIM-1), интерлейкин-18 (ИЛ-18), лизосомальный

фермент N-ацетил-βd-глюкозаминидаза (NAG), печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP) и цистатин С. В большинстве научных работ отмечалось повышение уровня этих биомаркеров у больных ХСН при сравнении с контрольной группой, даже у пациентов с нормальной СКФ [Cruz D.N. et al., 2013].

Нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) – ранний показатель, который определяется при ОПП в сыворотке крови и моче. Уровень NGAL повышается быстрее сывороточного креатинина на 48-72 часов [Ronco С., 2008]. Это гликолизированный белок массой 25 кДа, относящийся к липокалинам. NGAL в стабильных малых концентрациях вырабатывается в нейтрофилах, клетках печени, трахеи, легких, почечных канальцах [Кузьмин О.Б. и соавт., 2017]. В норме белок циркулирует в плазме крови в небольшом количестве, легко фильтруется в клубочках, почти полностью реабсорбируется в ПК, и незначительно выделяется с мочой. Повреждение почек различного генеза приводит к продукции NGAL в клетках проксимальных и дистальных отделов нефрона и уже через 6 часов экскреция возрастает до 1000 раз. Помимо этого, при поражении данных отделов развивается нарушение реабсорбции NGAL и следствием является избыточное выведение этого белка [Paragas N. et al., 2011; Kuwabara T. et al., 2009]. При выяснении возможности использования NGAL для диагностики раннего повреждения почек у недиабетических больных с АГ и ХБП было показано, что коэффициент прироста этого биомаркера в моче составляет около 2,5 на каждую из изучаемых стадий ХБП [Жежа В.В. и соавт., 2017]. На основании данных ряда клинических исследований можно говорить о том, что высокий показатель NGAL мочи, коррелирующий с уровнем СКФ, сывороточным креатинином и протеинурией, считается дополнительным параметром, который показывает тяжесть ХБП [Кузьмин О.Б. и соавт., 2017].

Молекула почечного повреждения (kidney injury molecule 1 – KIM-1) – растворимая форма внешнего иммуноглобулинового домена трансмембранного

гликопротеина 1 типа, располагающаяся преимущественно в люменальных мембранах клеток ПК [Кузьмин О.Б. и соавт., 2017]. Предположительно, KIM-1 функционирует как фосфатидилсеринный рецептор, обнаруживая клетки, подвергшиеся некрозу или апоптозу, и направляя их в лизосомы [Ichimura T. et al., 2008]. При ишемическом или токсическом повреждении ПК в недифференцированных клетках происходит экспрессия гена KIM-1 и чрезмерное накопление протеина с отщеплением матриксными металлопротеиназами его внешнего домена массой 90 кДа. Данный домен попадая в канальцевую жидкость говорит о степени тубулоинтерстициального повреждения. Уровень KIM-1 в моче увеличивается через 6 ч после ОПП и продолжает расти в течении последующих 24 ч, участвуя в защите почечной ткани [Lim A.I. et al., 2013; Zhang Z., Cai C.X., 2016]. При биопсии почек у пациентов с ХБП KIM-1 обнаруживается в местах локализации тубулоинтерстициального воспаления и фиброза [Madduma Hewage S. et al., 2020; Xu P.C. et al., 2014], что дает основание полагать о роли в механизмах, которые повреждают ПК и интерстициальную ткань. Можно сделать вывод о том, что KIM-1 можно применять как маркер раннего тубулоинтерстициального поражения у больных с ХСН [Damman K. et al., 2013; Кузьмин О.Б. и соавт., 2014].

Печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (liver-type fatty acid binding protein; L-FABP) – это протеин с массой 14 кДа, вырабатываемый в цитоплазме клеток ПК. Он транспортирует жирные кислоты, фильтрующихся в клубочках, и включает их в процессы бета-окисления липидов. L-FABP избыточно вырабатывается в ПК и выделяется с мочой при тубулоинтерстициальным повреждением, таком как протеинурия, гипергликемия, солечувствительная АГ, а так же при любом ишемическом или токсическом характере воздействия на почки [Кузьмин О.Б. и соавт., 2017]. Степень тяжести поражения почек связано с экскрецией L-FABP с мочой и его концентрация увеличивается уже через 8 ч после ишемического воздействия [Konukoglu D., 2018; Yokoyma T. et al., 2009]. Предполагается, что изменение концентрации L-

FABP в моче можно оценивать как показатель риска развития кардиальных осложнений и прогрессирования ХБП. Несмотря на это, для подтверждения диагностической и прогностической ценности L-FABP как маркера КРС необходимы дальнейшие исследования [Кузьмин О.Б. и соавт., 2017].

Интерлейкин-18 (interleukin-18, IL-18) относится к провоспалительным цитокинам. Он был описан Nakamura K, et al. в 1989 году как интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ) — индуцируемый фактор [do Nascimento W.G. et al., 2014]. Как известно, ИЛ-18 увеличивает выработку фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM) и металлопротеиназ (ММП-1,-9,-13) [Packard R.R., Libby P., 2008], приводя к активации цитотоксических Т-лимфоцитов. Увеличение концентрации ИЛ-18 в моче выявляется при остром ишемическом повреждении, но отсутствует при токсическом или инфекционном факторах воздействия на почки [Yasuda K. et al., 2019]. Так же, по данным некоторых исследований ИЛ-18 участвует в реакции повреждения эпителия канальцев, при которой в большом количестве секретируется с мочой [Devarajan P., 2008]. При ОПН ишемического происхождения ИЛ-18 выявляется в моче через 4-6 ч, достигая максимума к 12 ч, после повреждения [Cheng H. et al., 2016]. Преимущество определения ИЛ-18 заключается в том, что его можно применять для оценки прогноза и расчета времени восстановления ренальной функции. Тем не менее, по некоторым данным ИЛ-18 может обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью [Coca S.G. et al., 2008].

NAG — лизосомальный фермент N-ацетил- $\beta$ D-глюкозаминидазы, содержащийся в большинстве тканей организма и являющийся самым активным ферментом из всех глюкозидаз, выявленных в лизосомах клеток [Lobato G.R. et al., 2017; Skalova S., 2005]. Максимальная активность NAG происходит в почках, где фермент выделяется эпителием ПК и играет роль в разрушении мукополисахаридов и гликопротеинов. Обладая большой молекулярной массой (~140 кДа) в норме NAG не способен проходить через гломерулярный барьер, но при повреждении клеток эпителия фермент экскретируется почками. Присутствие

NAG в моче свидетельствует о доклиническом повреждении ПК и интерстиция при острой и хронической ренальной дисфункции [Kaufmann M. et al., 2020]. Кроме того, повышение уровня NAG наблюдается при первичном и вторичном поражении почек, интоксикации тяжелыми металлами, трансплантации почек, онкологии, гипертензии и преэклампсии [van Duijl T.T. et al., 2019]. По данным некоторых исследований [Sharifi, Ali M. et al., 2015; Sheira G. et al., 2015] было установлено, что уровень NAG в моче может отражать активность заболевания, а также остаточную функциональную способность почек.

Еще одним маркером функции почек является цистатин С, особенно для обнаружения небольшого уменьшения СКФ [Liu C.S. et al., 2020; Carubelli V. et al., 2012]. Цистатин С - основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кД. Он является экстрацеллюлярным ингибитором цистеиновых протеаз и относится ко второму типу суперсемейства цистатинов [Carubelli V. et al., 2012; Salih Alsamarai A. et al., 2018]. Цистатин С обнаруживается в большинстве жидкостей тела [Salih Alsamarai A. et al., 2018; Leto G., Sepporta M.V., 2020]. Постоянная концентрация цистатина С защищает организм от неуправляемой активации протеолиза, которая приводит к неблагоприятным исходам. Его продукция не связана с возрастом и гендерной принадлежностью, ростом, весом, мышечной массой, опухолевым ростом и степенью гидратации [Benoit S.W. et al., 2020; Kang E. et al., 2020; Dardashti A. et al., 2016; Griffin B.R. et al., 2020; Mohd Tahir N.A. et al., 2020; Sorkhi H. et al., 2018; Liu C.S. et al., 2020; Нама Т., et al., 2018]. Цистатин С беспрепятственно фильтруется в гломерулярных капиллярах и почти на 100% выводится из организма через почки. В неактивной форме цистатин С не реабсорбируется и не секретировается канальцами. Основываясь на этих фактах, можно сказать, что цистатин С вполне можно назвать почти идеальным параметром СКФ. Внутрпочечная кинетика цистатина С отличается от других тест-агентов тем, что он почти полностью метаболизируется в ПК, поэтому концентрация цистатин С в сыворотке крови имеет обратную связь с величиной СКФ [Нама Т., et al., 2018;

Liu C.S. et al., 2020; Mohd Tahir N.A. et al., 2020; Greco M. et al., 2020; Gomprou A. et al., 2015]. Исходя из выявления корреляции величины цистатина С в сыворотке крови и СКФ, некоторыми исследователями были предложены уравнения, с помощью которых, можно произвести расчет СКФ в мл/мин. Помимо этого повышение концентрации цистатина С в сыворотке крови предупреждает развитие ОПП раньше, чем креатинин на 12 часов и является независимым маркером нарушения фильтрационной способности почек, а в моче — критерием повреждения канальцев [Hart L.A. et al., 2018]. По результатам некоторых исследователей цистатин С не только сопровождает коллагенообразование, но и непосредственно вносит свой вклад в ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса миокарда [Lifang X. et al., 2010]. Кроме того, имеются данные, что цистатин С ассоциирован с ДД ЛЖ и повреждением коллагенового матрикса сердца и артерий [Huerta A. et al., 2016]. Этот биомаркер имеет прямую связь с продолжительностью и степенью поражения почек, а также необходимостью в заместительной почечной терапии и смертностью в кардиохирургии. СКФ, рассчитанная при помощи уравнений на основе цистатина С сопоставима с радионуклидной диагностикой. Среди возрастных пациентов цистатин С зарекомендовал себя как лучший маркер развития сердечной недостаточности, чем креатинин крови [Melnikov V.Y., Molitoris B.A., 2008; Husain S.A. et al., 2018]. В одном из исследований была продемонстрирована связь цистатина С у пациентов без патологии почек с факторами кардиального риска, к которым относились возраст, женский пол, избыточный вес, снижение липопротеинов высокой плотности и курение [Parikh N.I. et al., 2008]. Цистатин С отражает не только снижение функции почек, но и является альтернативным показателем развития ХСН, независимым от таких кардиомаркеров, как тропонины, натрийуретические пептиды, С-реактивный белок [Лопина Е.А., Гришина Н.П., Либис Р.А., 2019]. Таким образом, повышение концентрации цистатина С может служить маркером хронического поражения почек и сердечно-сосудистого риска, а изучение диагностических возможностей применения данного показателя при ХСН-сФВ представляет несомненный интерес.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объект и дизайн исследования

Исследование выполнено на базе кардиологических отделений ГБУЗ «Городской клинической больницы №1» г. Оренбурга с проведением ряда исследований в лаборатории клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

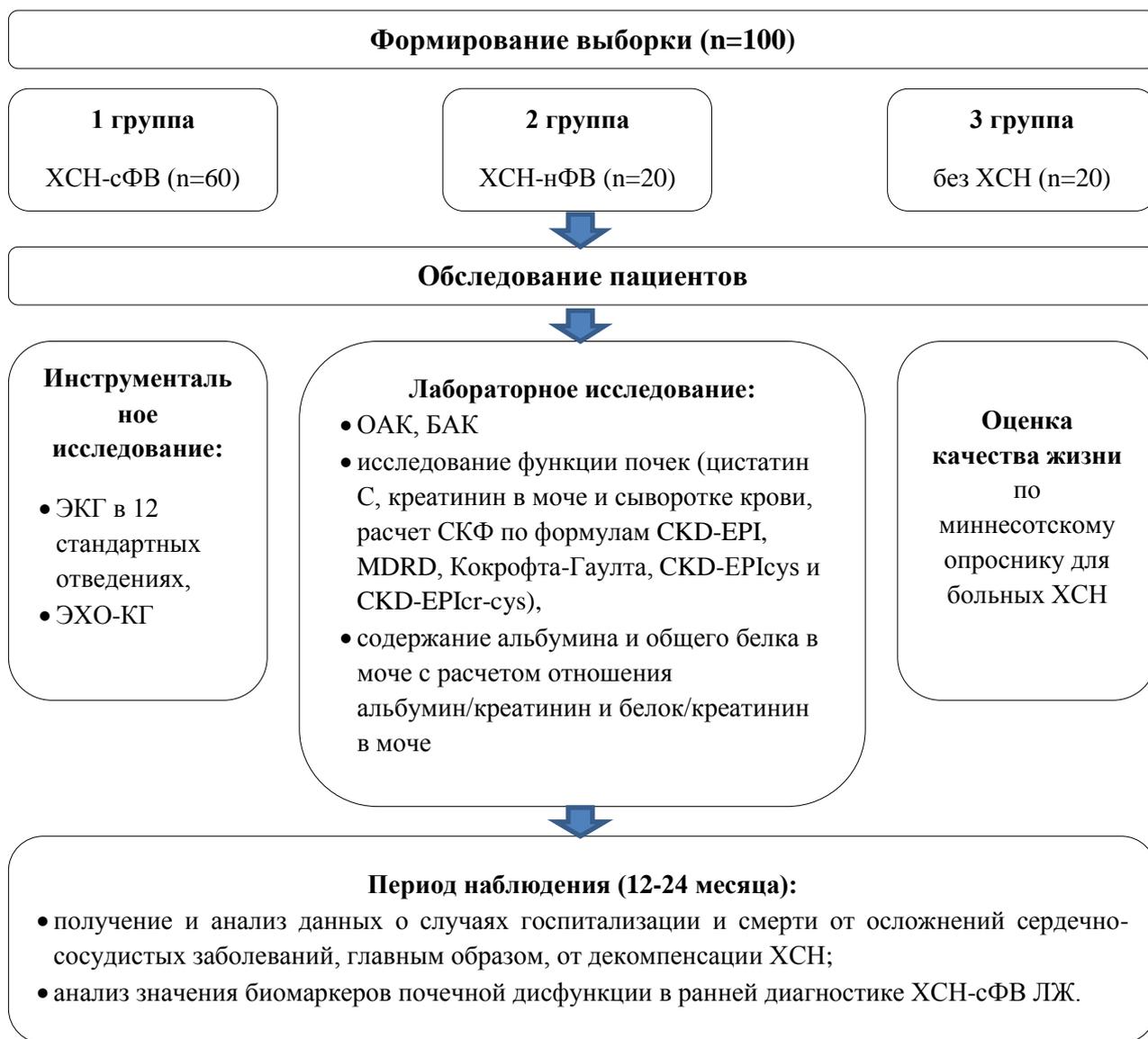
В исследовании приняли участие 80 пациентов в возрасте от 30 до 80 лет, с диагностированной ХСН на фоне ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и/или их сочетания. В контрольную группу вошли 20 пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и/или их сочетанием без признаков ХСН. Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016), 80 пациентов с ХСН были разделены на 2 группы, в соответствии с ФВ ЛЖ: 1 группа - 60 пациентов с признаками ХСН-сФВ левого желудочка (>50%), 2 группа – 20 пациентов с признаками ХСН и сниженной ФВ левого желудочка (<40%). Все пациенты подписали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с верифицированным диагнозом хроническая болезнь почек (в анамнезе) на фоне воспалительных заболеваний почек, системных заболеваний и/или сахарного диабета, онкологических заболеваний.

Диагноз ХСН устанавливался, основываясь на рекомендациях ESC по диагностике и лечению ХСН 2016 года. Анализ степени тяжести симптомов и толерантности к физической нагрузке проводился по функциональной классификации NYHA. Определение функционального класса выполнялось с помощью теста шестиминутной ходьбы [Ponikowski P. et al., 2016]. Верификация диагнозов АГ и ИБС проводилась по диагностическим критериям, рекомендованным экспертами ESC [Montalescot, G. et al., 2014] и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [Клинические рекомендации: Артериальная гипертензия у взрослых, 2016]. Диагноз ХБП

выставлялся пациентам на основании национальных рекомендаций по оценке сердечно-сосудистого риска и ХБП: стратегия кардио-нефропротекции от 2014 года [Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., 2014].

При включении в исследование пациентам проводились подробный расспрос и физикальный осмотр с антропометрией, выполнялись инструментальные и лабораторные методы обследования, проводился анализ качества жизни по Миннесотскому опроснику «Жизнь пациента с ХСН» (MLHFQ) [Rector T.S. et al., 1995]. Забор крови для определения концентраций изучаемых биомаркеров почечной дисфункции проводился на момент включения в исследование, через 3 месяца и в конце периода наблюдения.

Продолжительность наблюдения составляла от 12 до 24 месяцев. Промежуточный контроль за состоянием здоровья пациентов проводился в течении всего периода наблюдения посредством визитов (в сроки 3, 12 месяцев) и телефонных контактов (в сроки 6, 9, 15, 18, 21 месяцев). Все пациенты получали стандартную терапию согласно рекомендациям ESC по диагностике и лечению ХСН 2016 года [Ponikowski P. et al., 2016]. Изменений в получаемой терапии в ходе исследования не проводилось. Схема дизайна исследования представлена в Рисунке 2.1.



**Рисунок 2.1.** Дизайн исследования

## 2.2. Клиническая характеристика когорты

Клинико-anamnestическая характеристика всех обследуемых пациентов представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

Клинические данные пациентов, включенных в исследование

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	ХСН-нФВ (n=20)	ХСН 0 ст (n=20)
Возраст (годы), M±SD	62,8±5,7	65,8±7,9	61,5±6,8
Пол (женщины/мужчины), n (%)	45(74,9)/ 15(24,9)	2(10)/ 18(90)	15 (75)/ 5(25)

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	ХСН-нФВ (n=20)	ХСН 0 ст (n=20)
Продолжительность ХСН (годы), М±SD	4,1±3,9	8,6±10,2	0
Продолжительность АГ (годы), М±SD	12,3±9,6	8,3±9,0	7,9±6,3
Стадия ХСН, n (%):			
• 0	0 (0)	0 (0)	20 (100)
• I	24 (39,9)	1 (5)	0
• II-III	36 (59,9)	19 (95)	0
ФК ХСН, n (%):			
• 0-I	16 (26,6)	0 (0)	20 (100)
• II	43 (71,6)	11 (55)	0 (0)
• III	1 (1,66)	9 (45)	0 (0)
Стадия АГ, n (%):			
• 1	2 (3,3)	0 (0)	5 (25)
• 2	52 (86,6)	2 (10)	13 (65)
• 3	6 (9,9)	18 (90)	2 (10)
Степень АГ, n (%):			
• 1	4 (6,6)	2 (10)	5 (25)
• 2	26 (43,3)	10 (50)	9 (45)
• 3	30 (49,9)	8 (40)	6 (30)
Стадия ХБП, n (%):			
• С1	1 (1,7)	1 (5)	1 (5)
• С2	30 (50)	11 (55)	13 (65)
• С3а-б	29 (48,3)	8 (40)	6 (30)

### 2.3. Методы клинического исследования

На момент включения в исследование данные о каждом пациенте заносились в индивидуальную регистрационную карту (ИРК). ИРК включала такую информацию как: дата рождения и возраст, адрес проживания и контактный телефон, диагноз, продолжительность артериальной гипертонии и сердечной недостаточности, данные объективного осмотра, рост, вес, АД и ЧСС на момент осмотра, данные объективных методов исследования и сопутствующая терапия. На каждом последующем визите заполнялась карта, где вносились изменения в диагнозе (если присутствовали), данные объективного осмотра с

измерением АД, ЧСС и весом пациента, лабораторные и инструментальные данные, а также изменения в сопутствующей терапии.

На каждом визите пациент самостоятельно заполнял Миннесотский опросник для оценки качества жизни больных ХСН, разработанный в 1987 году T. Rector et al.. Все пункты опросника были условно разделены на три подгруппы:

1. Аспекты, определяющие физические возможности пациента, или их ограничения: отечность стоп и голеней, необходимость отдыхать в течение дня, трудности при ходьбе и подъеме по лестнице, ограничения работы по дому или на участке, невозможность дальних поездок, нарушения полноценного сна, трудности во взаимоотношениях с близким окружением, ограничение возможности зарабатывать на жизнь, невозможность полноценной половой жизни и способность к активному отдыху и занятиям легкими видами спорта.

2. Социально-экономические аспекты: ограничение качества и разнообразия употребляемых продуктов, выраженность одышки, усталости, необходимость периодических госпитализаций, а также расходы на лечение и его побочные эффекты.

3. Психо-эмоциональные аспекты: ощущение себя обузой для семьи, ощущение беспомощности и ощущение беспокойства, неспособность сконцентрироваться и снижение памяти, и наличие депрессии.

Опросник направлен на определение степени, в которой сердечная недостаточность ограничивала возможности пациента в этом месяце. Если пациент отмечает, что конкретный симптом у него отсутствует или не оказывает существенного влияния на качество жизни, то делает отметку в поле с цифрой «0», то есть «Нет». В случае, если данный симптом существует и воздействует на качество жизни, то пациент отмечает цифры от 1 до 5 в зависимости от тяжести симптома по возрастающей.

Измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений проводилось в соответствии с требованиями к процедуре, представленной в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии от 2013 года с помощью автоматического электронного тонометра. Измерение АД

проводилось 2 раза с интервалом в 1-2 минуты в положении сидя после 5-минутного отдыха. Также пациенту было рекомендовано в течении часа воздержаться от курения, физических нагрузок, употребления кофе, крепкого чая и применения симпатомиметиков. Измерение проводилось на лучевой артерии, рука свободно располагалась на столе, манжета находилась на уровне сердца. После двух измерений проводился расчет среднего значения АД, которое и учитывалось. Артериальная гипертензия диагностировалась, если уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст., и/или когда больной получал антигипертензивную терапию.

Измерение роста и массы тела пациента проводилось в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52623.1-2008 Технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования). Рост пациента измерялся однократно на момент включения в исследование, в положении стоя и без обуви. Пациент находился в вертикальном положении так, чтобы он касался вертикальной планки ростомера пятками, ягодицами, межлопаточной областью и затылком. Голова обследуемого пациента находилась в положении, чтобы кончик носа и мочка уха находились на одной горизонтальной линии. Планка ростомера опускалась на голову, после чего пациент сходил с площадки ростомера. Оценка результата проводилась с точностью до 0,5 см.

Измерение массы тела проводилось на каждом визите с помощью электронных медицинских настольных весов. Пациент был раздет до нательного белья и без обуви. Результаты измерения считывались на экране и записывались в ИРК пациента в килограммах. Оценка результата проводилась с точностью до 100 грамм.

Оценка индекса массы тела (ИМТ) проводилась с помощью по формулы Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

За избыточную массу тела принималась величина ИМТ свыше 25 кг/м<sup>2</sup> в на основании Рекомендаций Европейского Общества Кардиологов от 2012 года.

## 2.4. Лабораторные исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводились общий клинический анализ крови с определением содержания эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов; биохимический анализ крови с определением уровней глюкозы, общего холестерина, креатинина, мочевины, АлАТ, АсАТ, биохимический анализ мочи с определением креатинина, общего белка и альбумина, расчет отношения альбумин/креатинин и общий белок/креатинин в моче. Лабораторные показатели оценивались с использованием стандартных реактивов в локальной лаборатории.

Взятие крови у обследуемых пациентов осуществлялся утром, натощак (не менее 8 часов после последнего приема пищи), в асептических условиях из локтевой вены в вакуумные пробирки. Забор крови проводился в условиях физиологического покоя, после 15-минутного отдыха. После взятия образца пробирка осторожно переворачивалась несколько раз и центрифугировалась при комнатной температуре в течение 10-15 мин, при ускорении 1000-1200 оборотов в минуту.

Наличие и степень выраженности альбуминурии оценивали количественным иммунотурбидиметрическим методом тест системой «Albumin in Urine/CSF FS (Microalbumin)» фирмы «DiaSys Diagnostic Systems GmbH» (Германия) с диапазоном калибровки от 3 до 350 мг/л; протеинурии –методом количественного определения с пирогаллоловым красным с использованием тест системы «Белок-ПГК-Ново» фирмы «Вектор БЕСТ» (Россия) с диапазоном калибровки от 0,070 до 2,00 г/л.

Для количественного определения уровня креатинина кинетическим методом в сыворотке и моче использовалась тест система «КРЕАТИНИН ДиаС» фирмы «ДИАКОН-ДС» (Россия) с диапазоном калибровки от 18 до 1330 мкмоль/л.

Для измерения Цистатина С в крови и моче была использована тест-система «Human Cystatin C ELISA», фирма «Bio Vendor» (Чехия) с определенным диапазоном калибровки от 0,25 до 25 нг/мл.

Фильтрационная способность почек оценивалось по параметру СКФ с применением формул СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2011) [Levin A. et. al, 2013], MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [Levey A.S. et. al, 1999], Кокрофта-Гаулта [Cockcroft D.W., Gault M.N., 1976] со стандартизацией на площадь поверхности тела [Rostoker G. et. al, 2007], формуле СКД-ЕРІ<sub>cys</sub> и СКД-ЕРІ<sub>cr-cys</sub> [Inker L.A. et. al, 2012], Ноек [Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T., 2003].

1. Формула СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):

- СКД-ЕРІ для женщин белой расы с уровнем креатинина ≤ 0,7 мг/дл (≤62 мкмоль/л):

$$pСКФ = 144 \times (\text{креатинин}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{возраст}}$$

- СКД-ЕРІ для женщин белой расы с уровнем креатинина > 0,7 мг/дл (>62 мкмоль/л):

$$pСКФ = 144 \times (\text{креатинин} /0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{возраст}}$$

- СКД-ЕРІ для мужчин белой расы с уровнем креатинина ≤ 0,9 мг/дл (≤80 мкмоль/л):

$$pСКФ = 141 \times (\text{креатинин}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{возраст}}$$

- СКД-ЕРІ для мужчин белой расы с уровнем креатинина > 0,9 мг/дл (>80 мкмоль/л):

$$pСКФ = 141 \times (\text{креатинин}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{возраст}}$$

2. Формула MDRD (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):

- $СКФ = 186 \times (\text{креатинин, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$

для женщин результат умножают на 0,742

для лиц негроидной расы результат умножают на 1,210

3. Формула Кокрофта-Гаулта, стандартизированная на площадь поверхности тела (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):

- $pСКФ = 1,73 \text{ м}^2 \times (88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л} / \text{площадь поверхности тела, м}^2$

\*для женщин результат умножают на 0,85

4. Формула СКД-ЕРІ<sub>cys</sub> (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):

- Для женщин и мужчин с уровнем цистатина  $C \leq 0.8$  мг/л:

$$pСКФ = 133 \times (\text{цистатин } C/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{возраст}} \text{ [} \times 0.932 \text{ - для женщин]}$$

- Для женщин и мужчин с уровнем цистатина  $> 0,8$  мг/л:

$$pСКФ = 133 \times (\text{цистатин } C/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{возраст}} \text{ [} \times 0.932 \text{ - для женщин]}$$

#### 5. Формула СКД-EPICr-cys (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):

- Для женщин белой расы с уровнем креатинина  $\leq 0,7$  мг/дл ( $\leq 62$  мкмоль/л) и уровнем цистатина  $C \leq 0.8$  мг/л:

$$pСКФ = 130 \times (\text{креатинин}/0.7)^{0.248} \times (\text{цистатин } C/0.8)^{0.375} \times 0.995^{\text{возраст}}$$

- Для женщин белой расы с уровнем креатинина  $\leq 0,7$  мг/дл ( $\leq 62$  мкмоль/л) и уровнем цистатина  $C > 0.8$  мг/л:

$$pСКФ = 130 \times (\text{креатинин}/0.7)^{0.248} \times (\text{цистатин } C/0.8)^{0.711} \times 0.995^{\text{возраст}}$$

- Для женщин белой расы с уровнем креатинина  $> 0,7$  мг/дл ( $> 62$  мкмоль/л) и уровнем цистатина  $C \leq 0.8$  мг/л:

$$pСКФ = 130 \times (\text{креатинин}/0.7)^{0.601} \times (\text{цистатин } C/0.8)^{0.375} \times 0.995^{\text{возраст}}$$

- Для женщин белой расы с уровнем креатинина  $> 0,7$  мг/дл ( $> 62$  мкмоль/л) и уровнем цистатина  $C > 0.8$  мг/л:

$$pСКФ = 130 \times (\text{креатинин}/0.7)^{0.601} \times (\text{цистатин } C/0.8)^{0.711} \times 0.995^{\text{возраст}}$$

- Для мужчин белой расы с уровнем креатинина  $\leq 0,9$  мг/дл ( $\leq 80$  мкмоль/л) и уровнем цистатина  $C \leq 0.8$  мг/л:

$$pСКФ = 135 \times (\text{креатинин}/0.9)^{0.207} \times (\text{цистатин } C/0.8)^{0.375} \times 0.995^{\text{возраст}}$$

- Для мужчин белой расы с уровнем креатинина  $\leq 0,9$  мг/дл ( $\leq 80$  мкмоль/л) и уровнем цистатина  $C > 0.8$  мг/л:

$$pСКФ = 135 \times (\text{креатинин}/0.9)^{0.207} \times (\text{цистатин } C/0.8)^{0.711} \times 0.995^{\text{возраст}}$$

- Для мужчин белой расы с уровнем креатинина  $> 0,9$  мг/дл ( $> 80$  мкмоль/л) и уровнем цистатина  $C \leq 0.8$  мг/л:

$$pСКФ = 135 \times (\text{креатинин}/0.9)^{0.601} \times (\text{цистатин } C/0.8)^{0.375} \times 0.995^{\text{возраст}}$$

- Для мужчин белой расы с уровнем креатинина  $> 0,9$  мг/дл ( $> 80$  мкмоль/л) и уровнем цистатина  $C > 0.8$  мг/л:

$$pСКФ = 135 \times (\text{креатинин}/0.9)^{0.601} \times (\text{цистатин } C/0.8)^{0.711} \times 0.995^{\text{возраст}}$$

6. Формула Ноек FJ и соавт. (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):

$$pСКФ = 80,35 / \text{цистатин C}^{-4,32}$$

Степень экскреции альбумина и белка с мочой устанавливали по соотношению альбумин/креатинин (Ал/Кр) и белок/креатинин (Об/Кр) в суточной моче. За оптимальные значения принимались показатели Ал/Кр менее 30 мг/сут и Об/Кр менее 150 мг/сут.

## 2.5 Инструментальные исследования

С целью оценки структурно-функционального состояния миокарда пациентам, включенным в исследование, проводились электрокардиография и трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ).

Выполнение электрокардиографии проводилось на многоканальном электрокардиографе в 12-ти стандартных отведениях. Оценка количественных ЭКГ-признаков гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) проводилась на основе индекса Соколова-Лайона и Корнельского произведения. ГЛЖ соответствовали следующие результаты: индекс Соколова-Лайона (SV1 + RV5 или V6) > 38 мм; Корнельское произведение ((RaVL + SV3 + 6 мм для женщин) x ширина QRS мс) > 2440 мм x мс (Casale P.N. et al., 1987; Чихладзе Н.М. и соавт., 2010).

Эхокардиографическое исследование выполнялось по стандартной методике (SonoScare 8000, Корея). Количественная оценка размеров сердца проводилась из стандартных позиций согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца при эхокардиографии у взрослых в пересмотре 2015 года от Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы [Lang R. M. et al., 2015]. Оценивались следующие показатели: линейные размеры правого и левого предсердий (ПП и ЛП, мм), конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ (КСО и КДО), конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР, мм), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм) и задней стенки ЛЖ

(ТЗСЛЖ, мм), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>), относительную толщину стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ), фракция выброса ЛЖ (%).

ГЛЖ устанавливалась при ИММЛЖ  $\geq 115$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и  $\geq 95$  г/м<sup>2</sup> для женщин.

Расчет ОТС ЛЖ производился с помощью уравнения: ОТС ЛЖ = (ТМЖП + ТЗС) / КДР. На основании показателей ОТС и ИММЛЖ оценивался тип ремоделирования ЛЖ (таблица 2.2):

Таблица 2.2

Типы ремоделирования ЛЖ

ИММЛЖ	ОТС ЛЖ	Тип ремоделирования
$\leq N$	$< 0,42$	нормальная модель ЛЖ
$\geq N$	$< 0,42$	эксцентрическая гипертрофия ЛЖ
$\geq N$	$\geq 0,42$	концентрическая гипертрофия ЛЖ
$\leq N$	$\geq 0,42$	концентрическое ремоделирование ЛЖ

## 2.6. Статистическая обработка данных

Полученные результаты статистически обработаны с применением пакета программ «Statistica 10.0». Нормальность распределения количественных признаков оценивалась по критерию Шапиро-Уилка. Распределение большинства признаков отличалось от нормального, в связи с этим описание признаков проводилось с помощью медианы (Me) и межквартильного диапазона [25;75%]. При анализе и сравнении независимых групп использовались U-критерии Манна-Уитни и ранговый анализ вариаций по Крускалу-Уоллису. При сравнении зависимых групп с ненормальным распределением был использован метод Вилкоксона. Изучение прямых и обратных связей между признаками проводилось методом корреляционного анализа по Спирмену с вычислением коэффициента

корреляции. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [Реброва О.Ю., 2006].

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Клиническая характеристика и состояние функции почек пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ЛЖ

Клиническая характеристика пациентов из основной группы представлена в таблице 3.1. В эту группу пациентов было включено 60 человек с ХСН-сФВ. Из них 15 были мужского пола, а 45 – женского пола. Средний возраст участников составил  $62,8 \pm 5,7$  лет (минимальный возраст 48 года, максимальный – 72 года).

Таблица 3.1

Клиническая характеристика пациентов с ХСН-сФВ

Показатель	Общая группа (n=60)	Мужчины (n=15)	Женщины (n=45)	p
Возраст (годы), M $\pm$ SD	62,8 $\pm$ 5,7	62,4 $\pm$ 6,3	63,0 $\pm$ 5,5	0,72
Рост (см), M $\pm$ SD	164,7 $\pm$ 9,1	175,6 $\pm$ 9,2	161,1 $\pm$ 5,5	<b>&lt;0,001</b>
Вес (кг), M $\pm$ SD	84,81 $\pm$ 16,7	84,2 $\pm$ 11,7	85,0 $\pm$ 18,2	0,87
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M $\pm$ SD	31,2 $\pm$ 5,8	27,3 $\pm$ 3,2	32,6 $\pm$ 6,9	<b>0,001</b>
САД (мм.рт.ст.), M $\pm$ SD	133,7 $\pm$ 18,2	133,5 $\pm$ 18,5	133,8 $\pm$ 18,3	0,95
ДАД (мм рт.ст.), M $\pm$ SD	83,8 $\pm$ 11,5	85,0 $\pm$ 10,8	82,1 $\pm$ 11,8	0,4
Стадия ХСН, n (%): •0 •I •IIA-IIБ	0 (0%) 24 (39,9%) 36 (59,9%)	0 (0%) 5 (33%) 10 (67%)	0 (0%) 19 (42%) 26 (58%)	0,55

Показатель	Общая группа (n=60)	Мужчины (n=15)	Женщины (n=45)	p
ФК ХСН, n (%):				
•0-I	16 (26,6)%	4 (27)%	12 (27)%	0,87
•II	43 (71,6)%	11 (73)%	32 (71)%	
•III	1 (1,66)%	0 (0)%	1 (2)%	
Стадия АГ, n (%):				
•1	2 (3,3)%	1 (7)%	1 (2)%	0,22
•2	52 (86,6)%	13 (87)%	39 (87)%	
•3	6 (9,9)%	1 (7)%	5 (11)%	
Степень АГ, n (%):				
•1	4 (6,6)%	1 (7)%	3 (7)%	0,32
•2	26 (43,3)%	8 (53)%	18 (40)%	
•3	30 (49,9)%	6 (40)%	24 (53)%	
Стадия ХБП, n (%):				
•С1	1 (2)%	0 (0)%	1 (4)%	0,15
•С2	30 (50)%	10 (67)%	20 (42)%	
•С3а	24 (40)%	5 (33)%	19 (40)%	
•С3б	5 (8)%	0 (0)%	5 (13)%	

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно t-критериям Стьюдента; межгрупповые различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Согласно представленным данным, пациенты достоверно не отличались по возрасту, весу и уровням систолического и диастолического артериального давления, но статистически значимо отличались друг от друга по росту и ИМТ. Средний уровень ИМТ как во всей группе, так и отдельно у мужчин и женщин превышал верхние границы нормы, что говорило об избыточной массе тела. В частности, у женщин ИМТ составлял  $32,6 \pm 6,9$  и соответствовал ожирению I степени. Преобладающее число обследуемых пациентов имели стадию ХБП С2 (n=30), с опорой на показатель СКФ, рассчитанный по формуле СКД-ЕРІ. Пациентов с ХБП С4 и С5 стадии среди включенных в основную группу не оказалось. По наличию и степени тяжести ХСН, АГ и ХБП группы достоверно не отличались друг от друга.

В таблице 3.2 представлены исходные показатели фильтрационной функции почек у пациентов с ХСН-сФВ. В целом по выборке уровень креатинина и мочевины сыворотки, креатинин и цистатин С мочи, а так же суточная экскреция белка (СЭБ) и альбумина мочи (СЭА) находятся в пределах нормальных значений, в то время как выявлено повышение соотношения альбумин/креатинин мочи (UACR) - 42,0 [27,1; 69,0] мг/ммоль, соотношения общий белок/креатинин (UPCR) - 195,7 [87,5; 313,7 г/ммоль] и цистатина С в сыворотке крови (1,24 [0,92; 1,57] мг/л).

Таблица 3.2

## Состояние функции почек у пациентов с ХСН-сФВ

Показатель	Общая группа (n=60)	Мужчины (n=15)	Женщины (n=45)	р
Креатинин сыворотки (мкмоль/л), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	95 [86; 110]	104 [94; 123]	92 [83; 107]	<b>0,04</b>
Креатинин мочи (мкмоль/л), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	5595 [4400; 7425]	7150 [4950; 8150]	5360 [4200; 6450]	0,08
Мочевина сыворотки (мкмоль/л), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	6,1 [5,2; 7,7]	6,5 [4,9 ; 7,5]	6,1 [5,2; 7,7]	0,77
СЭА (мг/сут), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	5 [3; 8,5]	4 [2; 7]	5 [4; 10]	0,13
СЭБ (г/сут), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	0,12 [0,06; 0,19]	0,12 [0,09; 0,33]	0,11 [0,06; 0,19]	0,2
Соотношение альбумин/креатинин (UACR), мг/ммоль M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	42,0 [27,1; 69,0]	30,8 [20,2; 46,0]	47,6 [33,2; 76,3]	<b>0,03</b>

Показатель	Общая группа (n=60)	Мужчины (n=15)	Женщины (n=45)	p
Соотношение общий белок/креатинин (UPCR), г/ммоль M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	195,7 [87,5; 313,7]	188,5 [87,5; 371,7]	196,6 [87,1; 309,0]	0,58
Цистатин С сыворотки (мг/л), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	1,24 [0,92; 1,57]	1,03 [0,85; 1,52]	1,27 [0,92; 1,76]	0,18
Цистатин С мочи (мг/л), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	0,018 [0,0; 0,031]	0,018 [0; 0,027]	0,018 [0; 0,032]	0,4

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критериям Манна- Уитни; межгрупповые различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Проводя сравнительный анализ групп, было выявлено статистически значимое преобладание сывороточного креатинина (104 [94; 123] vs 92 [83; 107] мкмоль/л,  $p=0,01$ ) у мужчин и UACR (30,8 [20,2; 46,0] vs 47,6 [33,2; 76,3] мг/ммоль,  $p=0,03$ ) в группе женщин в сравнении с мужчинами.

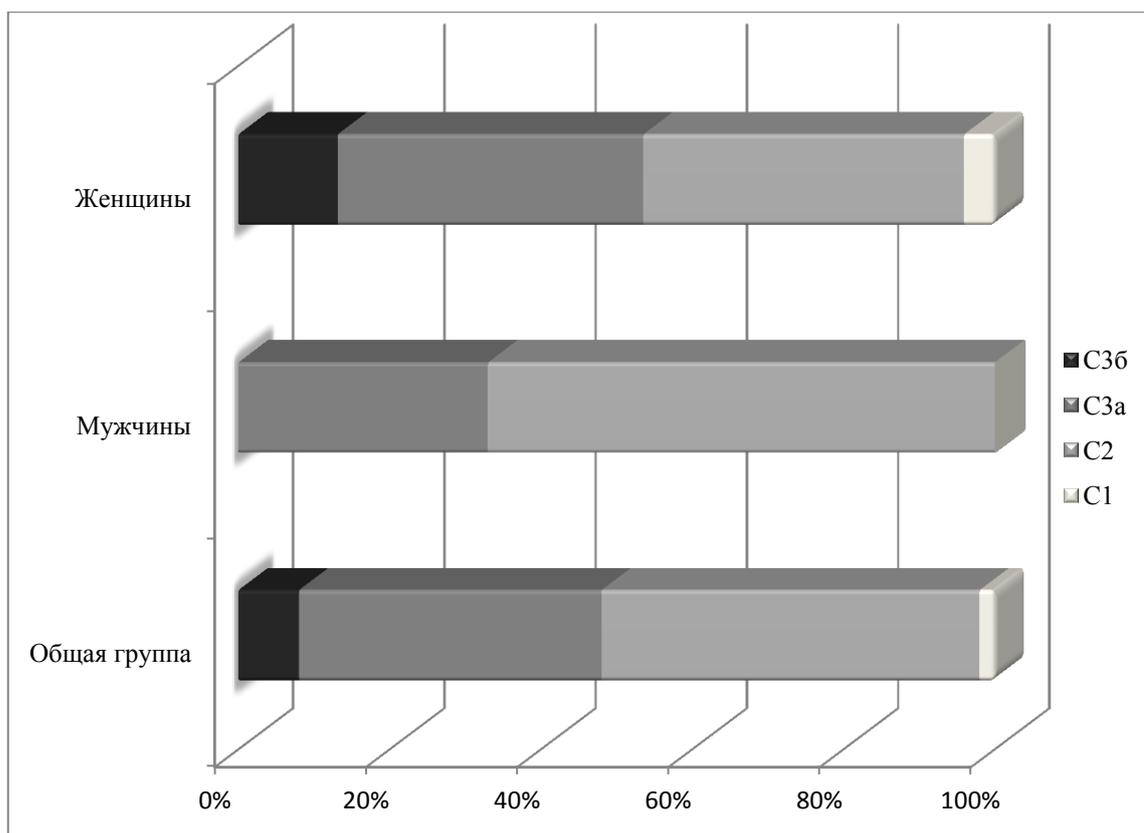
Медиана величины СКФ в группе пациентов с ХСН-сФВ, рассчитанная по формулам СКD-EPI, Ноек и Кокрофта-Гаулта соответствует 2 стадии ХБП (60 [51; 68,5], 60,2 [46,2; 83,0] и 65 [55,5; 73] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Однако результаты, полученные при вычислении СКФ по формулам СКD-EPI<sub>cys</sub>, СКD-EPI<sub>cr-cys</sub> и MDRD оказались более низкими и соответствовали стадии ХБП 3а (55,5 [39; 85], 54,5 [42,5; 76], 55,5 [49,5; 64] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Данные представлены в таблице 3.3.

Показатель СКФ у пациентов с ХСН-сФВ в зависимости от применяемой формулы

Показатель	Общая группа (n=60)	Мужчины (n=15)	Женщины (n=45)	p
СКД- ЕРІ(мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), М <sub>с</sub> [LQ; UQ]	60 [51; 68,5]	65 [55; 72]	58 [50; 66]	0,06
СКД-ЕРІcys (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), М <sub>с</sub> [LQ; UQ]	55,5 [39; 85]	72 [43; 96]	51 [33; 81]	<b>0,03</b>
СКД-ЕРІcr-cys (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), М <sub>с</sub> [LQ; UQ]	54,5 [42,5; 76]	73 [47; 92]	52 [40; 73]	0,05
Ноек (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), М <sub>с</sub> [LQ; UQ]	60,2 [46,2; 83,0]	73,6 [48,5; 90,2]	57,4 [41,3; 82,0]	0,13
MDRD (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), М <sub>с</sub> [LQ; UQ]	55,5 [49,5; 64]	63 [51; 71]	54 [47; 60]	<b>0,01</b>
Кокрофта-Гаулта (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), М <sub>с</sub> [LQ; UQ]	65 [55,5;73]	65 [51; 71]	65 [56; 74]	0,86

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критериям Манна- Уитни; межгрупповые различия достоверны при p< 0,05.

Были обнаружены статистически значимые различия между группой женщин и мужчин при расчете СКФ по формулам СКД-ЕРІcys (51 [33; 81] vs 72 [43; 96] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, p=0,03), MDRD (54 [47; 60] vs 63 [51; 71] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, p=0,01).



**Рисунок 3.1.** Распределение пациентов с ХСН-сФВ по стадиям ХБП (в %)

Исходя из рисунка 3.1 нормальная функция почек определялась только у 4% женщин в группе (СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Легкое снижение почечной функции было диагностировано у 67% мужчин и 42% женщин (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). 33% мужчин и 40% женщин имели умеренные нарушения (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), а выраженное снижение функции почек только 13% женщин (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Таким образом, ренальная дисфункция у женщин при ХСН-сФВ характеризуется более выраженными нарушениями фильтрационной функции, чем у мужчин.

Сравнительная характеристика параметров сократительной функции миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН-сФВ на основании данных эхокардиографии (таблица 3.4).

Структурно-функциональное состояние миокарда у пациентов  
с ХСН-сФВ

Показатель	Общая группа (n=60)	Мужчины (n=15)	Женщины (n=45)	p
Фракция выброса (%), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	65 [60; 70]	61 [57; 70]	65,5 [61; 70]	0,14
КСР (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	32 [29; 35,5]	36 [30; 41]	32 [28; 33]	0,59
КДР (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	49 [46; 54]	53 [46; 58]	49 [46; 53]	0,21
КДО ЛЖ (мл), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	103 [96; 124]	101 [88; 107]	107 [96; 128]	0,41
КСО ЛЖ (мл), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	39 [32; 44]	34 [33; 48]	40,5 [31; 44]	0,75
СДЛА (мм.рт.ст.), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	26 [21; 35]	30 [29; 38]	25 [21; 33]	0,43
ЛП (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	39 [36; 42]	39,5 [36; 49]	38 [35; 40]	0,15
ПЖ (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	29 [26; 32]	32 [29; 36]	28 [26; 31]	<b>0,008</b>
ПП (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	35 [33; 39]	40,5 [37; 42]	34 [32; 37]	<b>0,003</b>
ТМЖП (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	12 [11; 13]	12 [12; 13]	12 [11; 13]	0,61
ТЗСЛЖ (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	11 [10; 12]	10 [10; 12]	11 [10; 12]	0,73
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> ), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	128,5 [114; 138]	125,5 [121; 151]	128,5 [105,5; 137,5]	0,39
ОТС ЛЖ, M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	0,44 [0,41; 0,49]	0,43 [0,42; 0,46]	0,46 [0,4; 0,49]	0,77

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критериям Манна- Уитни; межгрупповые различия достоверны при p < 0,05.

Медиана ФВ ЛЖ у пациентов основной группы составляла 65%. Такие показатели, как КДР, КСР, размеры ЛП и ПЖ находились в пределах референсных значений. Увеличение значений отмечалось у таких параметров, как КДО и КСО ЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ и ИММЛЖ. СДЛА в общей группе было нормальным, однако в группе мужчин относилось к пограничному диапазону. Статистически значимые гендерные различия встречались при сравнении размеров ПЖ (32 [29; 36] vs 28 [26; 31] мм,  $p=0,008$ ) и ПП (40,5 [37; 42] vs 34 [32; 37] мм,  $p=0,003$ ), что говорило о преобладании их величины у пациентов мужского пола. Сочетание увеличенного ИММЛЖ с ОТС ЛЖ более 0,42 свидетельствовало о концентрической гипертрофии ЛЖ у всей выборки.

### 3.2 Сравнительный анализ состояния функции почек в зависимости от наличия и типа хронической сердечной недостаточности

Сравнительная клиническая характеристика групп больных ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса ЛЖ представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5

#### Сравнительная клиническая характеристика больных ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса ЛЖ

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	ХСН-нФВ (n=20)	p
Мужчины/женщины, n	15/45 (25/75%)	18/2 (90/10%)	
Возраст (годы), M±SD	62,8±5,7	65,8±7,9	0,07
Рост (см), M±SD	164,7±9,1	172,9±8,8	<b>&lt;0,001</b>

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	ХСН-нФВ (n=20)	p
Вес (кг), M±SD	84,81±16,7	82,0±11,9	0,5
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	31,2±5,8	27,4±3,6	<b>0,007</b>
САД (мм.рт.ст.), M±SD	133,7±18,2	131,5±16,5	0,63
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	83,8±11,5	81,6±12,5	0,67
Стадия ХСН, n (%): •0 •I •IIA-III	0 (0%) 24 (39,9%) 36 (59,9%)	0 (0%) 1 (5%) 19 (95%)	<b>0,003</b>
ФК ХСН, n (%): •0-I •II •III	16 (26,6%) 43 (71,6%) 1 (1,66%)	0 (0%) 11 (55%) 9 (45%)	<b>&lt;0,001</b>
Стадия АГ, n (%): •1 •2 •3	2 (3,3%) 52 (86,6%) 6 (9,9%)	0 (0%) 2 (10%) 18 (90%)	<b>&lt;0,001</b>
Стадия ХБП, n (%): •C1 •C2 •C3a •C3b	1 (2%) 30 (50%) 24 (40%) 5 (8%)	1 (5%) 11 (55%) 7 (35%) 1 (5%)	0,47

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно t-критериям Стьюдента; межгрупповые различия достоверны при  $p < 0,05$ .

В отличие от основной группы, у больных ХСН-нФВ число мужчин преобладало над числом женщин: 18 мужчин (90%) и 2 женщины (10%). Медиана среднего возраста в сравниваемых группах была сопоставима ( $62,8 \pm 5,7$  vs  $65,8 \pm 7,9$ ,  $p=0,07$ ). При сопоставлении показателей роста и ИМТ обнаружены достоверные различия ( $164,7 \pm 9,1$  vs  $172,9 \pm 8,8$ ,  $p < 0,001$  и  $31,2 \pm 5,8$  vs  $27,4 \pm 3,6$ ,  $p=0,007$ ). ИМТ в обеих группах соответствовал избыточной массе тела. В свою

очередь, у больных с низкой фракцией выброса ЛЖ отмечена достоверно более тяжелая стадия и ФК ХСН ( $p=0,03$ ,  $p<0,001$ ), а также стадия АГ ( $p<0,001$ ). При сравнении показателей массы тела, САД, ДАД и степени тяжести ХБП статистически значимых различий обнаружено не было.

При сравнительном анализе состояния почечной функции у пациентов обследуемых групп выявлены следующие различия (таблица 3.6).

Таблица 3.6

Показатели функционального состояния почек у больных ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса ЛЖ

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	ХСН-нФВ (n=20)	p
Креатинин сыворотки (мкмоль/л), $M_e$ [LQ; UQ]	95 [86; 110]	105,5 [95; 124,5]	0,06
Креатинин мочи (мкмоль/л), $M_e$ [LQ; UQ]	5595 [4400; 7425]	8650 [7050; 12025]	<b>&lt;0,001</b>
Мочевина сыворотки (мкмоль/л), $M_e$ [LQ; UQ]	6,1 [5,2; 7,7]	8,6 [5,6; 9,9]	<b>0,01</b>
СЭА (мг/сут), $M_e$ [LQ; UQ]	5 [3; 8,5]	11 [4; 20]	0,09
СЭБ (г/сут), $M_e$ [LQ; UQ]	0,12 [0,06; 0,19]	0,2 [0,1; 0,31]	<b>0,03</b>
Соотношение альбумин/креатинин (UACR), мг/ммоль $M_e$ [LQ; UQ]	42,0 [27,1; 69,0]	99,1 [43,3; 151,0]	0,07

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	ХСН-нФВ (n=20)	p
Соотношение общий белок/креатинин (UPCR), г/ммоль M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	195,7 [87,5; 313,7]	176,3 [114,0; 267,6]	0,82
Цистатин С сыворотки (мг/л), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	1,24 [0,92; 1,57]	2,08 [1,42; 3,59]	<b>&lt;0,001</b>
Цистатин С мочи (мг/л), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	0,018 [0,0; 0,031]	0,020 [0,0; 0,05]	0,3

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критериям Манна- Уитни; межгрупповые различия достоверны при p< 0,05.

Как у пациентов с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса ЛЖ медианы величин соотношения альбумин/креатинин (UACR) (42,0 [27,1; 69,0] и 99,1 [43,3; 151,0] мг/ммоль), соотношения общий белок/креатинин (UPCR) (195,7 [87,5; 313,7] и 176,3 [114,0; 267,6] г/ммоль) и цистатин С в сыворотке крови (1,24 [0,92; 1,57] и 2,08 [1,42; 3,59] мг/л) выходили за пределы референсных значений. Однако, в группе с ХСН-нФВ было отмечено еще и повышение СЭБ (0,2 [0,1; 0,31] г/сут). Остальные же показатели находились в границах нормы.

В результате сравнения двух групп были получены достоверные различия уровня креатинина мочи 5595 [4400; 7425] мкмоль/л vs 8650 [7050; 12025] мкмоль/л, p<0,001) мочевины (6,1 [5,2; 7,7] мкмоль/л vs 8,6[5,6; 9,9] мкмоль/л, p=0,01), сывороточного цистатина С (1,24 [0,92; 1,57] мг/л vs 2,08 [1,42; 3,59] мг/л, p<0,001), а так же СЭБ (0,12 [0,06; 0,19] г/сут vs 0,2 [0,1; 0,31] г/сут, p=0,03).

При расчете СКФ с помощью используемых формул получены следующие данные, представленные в таблице 3.7.

Показатель СКФ у больных ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса  
ЛЖ

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	ХСН-нФВ (n=20)	p
СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	60 [51; 68,5]	63,5 [52; 70]	0,47
СКД-ЕРІcys (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	55,5 [39; 85]	29 [14; 48,5]	<b>&lt;0,001</b>
СКД-ЕРІcr-cys (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	54,5 [42,5; 76]	40,5 [24; 57]	<b>0,005</b>
Ноек (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	60,2 [46,2; 83,0]	34,2 [18,2; 53,0]	<b>&lt;0,001</b>
MDRD (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	55,5 [49,5; 64]	60,5 [49,5; 68]	0,23
Кокрофта-Гаулта (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	65 [55,5;73]	53 [54; 70]	0,43

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критериям Манна- Уитни; межгрупповые различия достоверны при p< 0,05.

СКФ у больных ХСН-нФВ, рассчитанная по формулам MDRD и СКД-ЕРІ, находилась в пределах 2 стадии ХБП (60,5 [49,5; 68] и 63,5 [52; 70] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), а по формуле Кокрофта-Гаулта в пределах стадии 3а (53 [54; 70] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Результаты вычисления СКФ по остальным формулам оказались существенно ниже и соответствовали стадии ХБП 3б для СКД-ЕРІcr-cys и Ноек (40,5 [24; 57] и 34,2 [18,2; 53,0] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), стадии 4 для СКД-ЕРІcys (29 [14; 48,5]

мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). К тому же, именно при определении СКФ с применением формул с цистатином С были получены статистически значимые различия между группами, которые составляли при СКД-ЕРІсус 55,5 [39; 85] и 29 [14; 48,5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p<0,001), СКД-ЕРІсг-сус 54,5 [42,5; 76] и 40,5 [24; 57] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p=0,005), а по Ноек (60,2 [46,2; 83,0] и 34,2 [18,2; 53,0] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p<0,001).

Исходя из таблиц 3.6 и 3.7 очевидно, что при ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ нарушение функции почек менее выражено, чем при ХСН с низкой фракцией выброса ЛЖ.

Различия по показателям, отражающим структурно-функциональное состояние миокарда по данным эхокардиографии между наблюдаемыми группами, отражены в таблице 3.8.

Таблица 3.8

Сравнительная характеристика структурно-функционального состояния миокарда у больных ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса ЛЖ

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	ХСН-нФВ (n=20)	p
Фракция выброса (%), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	65 [60; 70]	35,5 [32,5; 39]	<b>&lt;0,001</b>
КСР (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	32 [29; 35,5]	58 [54; 59]	<b>&lt;0,001</b>
КДР (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	49 [46; 54]	69,5 [67; 72]	<b>&lt;0,001</b>
КДО ЛЖ (мл), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	103 [96; 124]	257,5 [173; 263]	<b>&lt;0,001</b>
КСО ЛЖ (мл), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	39 [32; 44]	171 [71; 175]	<b>&lt;0,001</b>
СДЛА (мм.рт.ст.), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	26 [21; 35]	40 [23; 50]	<b>0,03</b>

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	ХСН-нФВ (n=20)	p
ЛП (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	39 [36; 42]	48 [45;51]	<b>&lt;0,001</b>
ПЖ (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	29 [26; 32]	30 [29; 36]	<b>0,02</b>
ПП (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	35 [33; 39]	46 [42; 49]	<b>&lt;0,001</b>
ТМЖП (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	12 [11; 13]	10 [10; 12]	<b>0,02</b>
ТЗС ЛЖ(мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	11 [10; 12]	11 [9; 11]	0,11
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> ), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	128,5 [114; 138]	189,4 [149; 217,4]	<b>&lt;0,001</b>
ОТСЛЖ, M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	0,44 [0,41; 0,49]	0,27 [0,26; 0,35]	<b>&lt;0,001</b>

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критериям Манна- Уитни; межгрупповые различия достоверны при p< 0,05.

По данным оценки эхокардиографических показателей, были обнаружены существенные различия между исследуемыми группами. Ожидается, что в отличие от основной группы, больные ХСН-нФВ имели достоверно большие КДР ЛЖ (49 [46; 54] мм vs 69,5 [67; 72] мм, p<0,001), КСР ЛЖ (32 [29; 35,5] мм vs 58 [54; 59] мм, p<0,001), КСО ЛЖ (39 [32;44] мл vs 171 [71; 175] мл, p<0,001), КДО ЛЖ (103 [96; 124] мл vs 257,5 [173; 263] мл, p <0,001), ИММ ЛЖ (128,5 [114; 138]г/м<sup>2</sup> vs 189,4 [149; 217,4] г/м<sup>2</sup>, p<0,001), размеры ЛП (39 [36; 42] мм vs 48 [45; 51] мм, p<0,001), ПП (35 [33; 39] мм vs 46 [42; 49] мм, p<0,001), ПЖ (29 [26; 32] мм vs 30 [29; 36] мм, p=0,02) и уровень СДЛА (26 [21;35] vs 40 [23; 50] мм.рт.ст., p=0,03), чем пациенты с ХСН-сФВ. Величина ТМЖП и ОТСЛЖ, напротив, были достоверно меньше и соответствовали 12 [11; 13] мм против 10 [10; 12] мм (p=0,02) и 0,44 [0,41; 0,49] против 0,27 [0,26; 0,35] (p<0,001). Практически все эти параметры, кроме размеров ПП и ПЖ выходили за верхнюю границу нормальных

значений. Совокупность увеличенного ИММЛЖ с ОТС ЛЖ менее 0,42 говорит о том, что больные ХСН-нФВ имели эксцентрический характер гипертрофии ЛЖ.

Таблица 3.9

Сравнительная клиническая характеристика больных  
без ХСН и с ХСН-сФВ

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	Без ХСН (n=20)	p
Мужчины/женщины, n (%)	45/15(75/25%)	5/15(25/75%)	
Возраст (годы), M±SD	62,8±5,7	61,5±6,8	0,4
Рост (см), M±SD	164,7±9,1	165,7±10,5	0,67
Вес (кг), M±SD	84,81±16,7	81,3±18,1	0,43
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	31,2±5,8	29,3±4,8	0,19
САД (мм.рт.ст.), M±SD	133,7±18,2	136,1±15,6	0,59
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	83,8±11,5	83,3±9,0	0,87
Стадия АГ, n (%): •1 •2 •3	2 (3,3%) 52 (86,6%) 6 (9,9%)	5 (25%) 13 (65%) 2 (10%)	0,1
Степень АГ, n (%): •1 •2 •3	4 (6,6%) 26 (43,3%) 30 (49,9%)	5 (25%) 9 (45%) 6 (30%)	<b>0,04</b>
Стадия ХБП, n (%): • С1 • С2 • С3а • С3б	1 (2%) 30 (50%) 24 (40%) 5 (8%)	1 (5%) 13 (65%) 6 (30%) 0 (0%)	0,13

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно t-критериям Стьюдента; межгрупповые различия достоверны при p < 0,05.

Из данных, представленных в таблице 3.9 видно, что по большинству показателей основная и контрольная группы статистически не отличались друг от друга, за исключением степени тяжести АГ, которая была достоверно выше у пациентов с ХСН-сФВ ( $p=0,04$ ).

Таблица 3.10

Сравнение показателей функционального состояния почек у больных без ХСН и с ХСН-сФВ

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	Без ХСН (n=20)	p
Креатинин сыворотки (мкмоль/л), $M_e$ [LQ; UQ]	95 [86; 110]	83 [77; 96]	<b>0,02</b>
Креатинин мочи (мкмоль/л), $M_e$ [LQ; UQ]	5595 [4400; 7425]	5450 [3650; 6750]	0,63
Мочевина сыворотки (мкмоль/л), $M_e$ [LQ; UQ]	6,1[5,2; 7,7]	6,2 [5,9; 7,3]	0,65
СЭА (мг/сут), $M_e$ [LQ; UQ]	5 [3; 8,5]	7 [3; 11]	0,33
СЭБ (г/сут), $M_e$ [LQ; UQ]	0,12 [0,06; 0,19]	0,12 [0,003; 0,2]	0,66
Соотношение альбумин/креатинин (UACR), мг/ммоль $M_e$ [LQ; UQ]	42,0 [27,1; 69,0]	36,8 [26,2; 74,0]	0,73
Соотношение общий белок/креатинин (UPCR), г/ммоль $M_e$ [LQ; UQ]	195,7 [87,5; 313,7]	161,3 [32,7; 242]	0,2

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	Без ХСН (n=20)	p
Цистатин С сыворотки (мг/л), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	1,24 [0,92; 1,57]	1,23 [0,74; 1,26]	0,3
Цистатин С мочи (мг/л), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	0,018 [0,0; 0,031]	0,024 [0,012; 0,032]	0,39

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критериям Манна- Уитни; межгрупповые различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Согласно данным, приведенным в таблице 3.10, за пределами нормальных значений обеих групп находятся медианы сывороточного цистатина С (1,23 [0,74; 1,26] мг/л), соотношения альбумин/креатинин (UACR) (36,8 [26,2; 74,0] мг/ммоль) и общий белок/креатинин (UPCR) (161,3 [32,7; 242] г/ммоль).

Уровень креатинина сыворотки в группе с ХСН-сФВ оказался значительно выше по сравнению с контрольной группой и составил 95 [86; 110] мкмоль/л и 83 [77; 96] мкмоль/л, соответственно ( $p=0,02$ ). Среди остальных параметров работы почек достоверных отличий получено не было.

Медиана величины СКФ в контрольной группе, рассчитанная по формулам СКД-ЕРІ (68,5 [57,5; 75,5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), Кокрофта-Гаулта (68,5 [60,5; 85,5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и MDRD (64 [53,5; 69] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) соответствовала 2 стадии ХБП. При расчете по формулам СКД-ЕРІ<sub>cys</sub> и СКД-ЕРІ<sub>cr-cys</sub> СКФ была более низкой и находилась в диапазоне 3а стадии ХБП (51[41; 100] и 56[48; 86] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Достоверные различия между основной и контрольной группами были получены при сравнении СКФ по формулам СКД-ЕРІ (60 [51;68,5] vs 68,5 [57,5; 75,5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) и MDRD (55,5 [49,5; 64] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> vs 64 [53,5; 69] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ). Данные отражены в таблице 3.11.

Показатель СКФ у больных без ХСН и с ХСН-сФВ в зависимости от применяемой формулы

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	Без ХСН (n=20)	p
СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	60 [51; 68,5]	68,5 [57,5; 75,5]	<b>0,01</b>
СКД-ЕРІcys (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	55,5 [39; 85]	51 [41; 100]	0,87
СКД-ЕРІcr-cys (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	54,5 [42,5; 76]	56 [48; 86]	0,57
Ноек (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	60,2 [46,2; 83,0]	64,2 [59,4; 110,8]	0,12
MDRD (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	55,5 [49,5; 64]	64 [53,5; 69]	<b>0,01</b>
Кокрофта-Гаулта (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	65 [55,5; 73]	68,5 [60,5; 85,5]	0,15

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критериям Манна- Уитни; межгрупповые различия достоверны при p < 0,05.

Анализируя таблицы 3.10 и 3.11, можно сделать вывод о том, что дисфункция почек присутствует у пациентов обеих групп, однако в целом группа с ХСН-сФВ характеризуется более тяжелыми нарушениями функции почек.

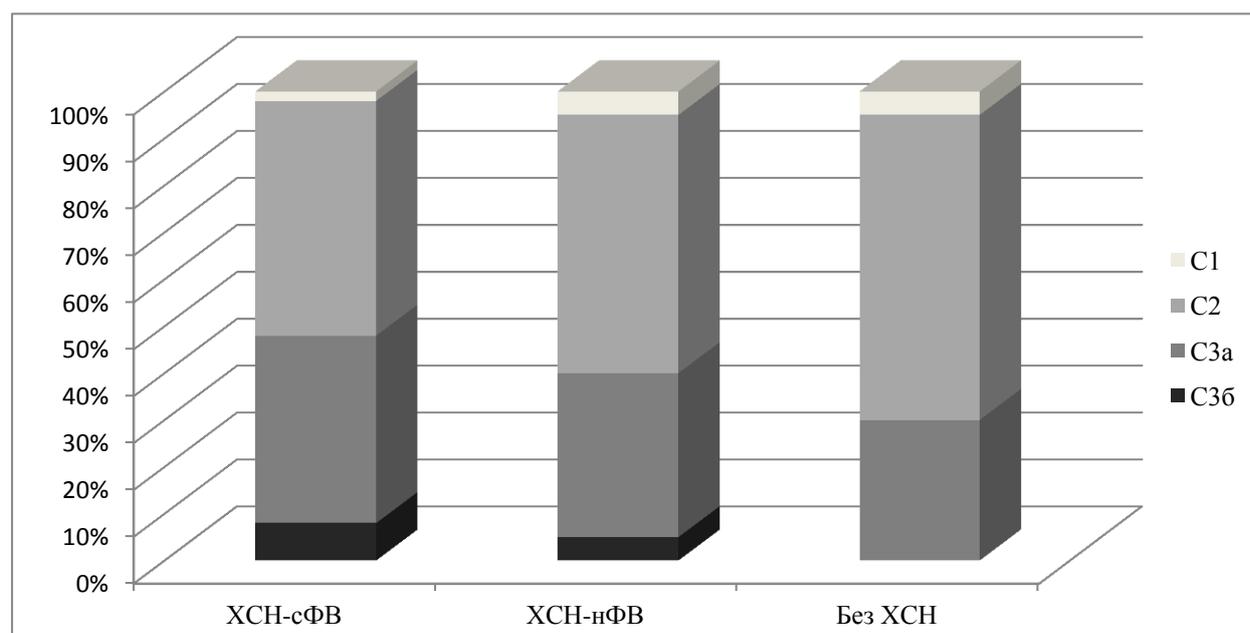
Сравнительная характеристика структурно-функционального состояния миокарда у больных без ХСН и с ХСН-сФВ

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	Без ХСН (n=20)	p
Фракция выброса (%), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	65 [60; 70]	67 [64; 69]	0,55
КСР (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	32 [29; 35,5]	31 [30; 34]	0,82
КДР (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	49 [46; 54]	48 [47; 53]	0,94
КДОЛЖ (мл), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	103 [96; 124]	104 [103; 136]	0,3
КСОЛЖ (мл), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	39 [32; 44]	38 [34; 47]	0,72
СДЛА (мм.рт.ст.), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	26 [21; 35]	25,5 [20,5; 28,5]	0,29
ЛП (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	39 [36; 42]	38 [36; 45]	0,7
ПЖ (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	29 [26; 32]	27 [25; 29]	<b>0,02</b>
ПП (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	35 [33; 39]	34 [31; 43]	0,99
ТМЖП (мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	12 [11; 13]	11 [10; 12]	0,058
ТЗСЛЖ(мм), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	11 [10; 12]	11 [10; 12]	0,94
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> ), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	128,5 [114; 138]	109 [85; 129]	0,19
ОТСЛЖ, M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	0,44 [0,41; 0,49]	0,44 [0,40; 0,45]	0,32

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критериям Манна- Уитни; межгрупповые различия достоверны при p< 0,05.

Как видно из таблицы 3.12, в основной и контрольной группе за пределы нормальных значений выходили такие параметры как КДО (104 [103; 136] мл) и КСО ЛЖ (38 [34; 47] мл), ТМЖП (11 [10; 12] мм), ТЗСЛЖ (11 [10; 12] мм). Показатели КСР, КДР, ИММЛЖ, уровень СД ЛА, а также размеры полостей сердца находились в границах нормы. При сравнении обеих групп были получены достоверные различия в базальном диаметре ПЖ, которые составляли 29 [26; 32] мм и 27 [25; 29] мм, соответственно,  $p=0,02$ . Анализ параметров ИММЛЖ (109 [85; 129] г/м<sup>2</sup>) и ОТС ЛЖ (0,44 [0,40; 0,45]) в группе без ХСН свидетельствует о концентрическом ремоделировании ЛЖ.

При распределении всех обследуемых групп по стадиям ХБП на основании формулы СКД-ЕРІ, ХБП 1 стадии имели 2% пациентов в основной группе и по 5% пациентов в контрольных группах. Легкое почечная дисфункция и ХБП 2 стадии определялась у 50% больных с ХСН-сФВ, 55% больных с ХСН-нФВ и у 65% больных без ХСН. За стадия ХБП диагностирована у 40% пациентов с ХСН-сФВ, 35% с ХСН-нФВ и 30% пациентов без ХСН. ХБП 3б наблюдалась только в 2 группах: 8% в основной группе и 5% в группе с ХСН-нФВ. В контрольной группе без ХСН таких больных не оказалось. Результаты представлены на рисунке 3.2.



**Рисунок 3.2.** Распределение пациентов в группах по стадиям ХБП (в %)

### 3.3. Динамика состояния функции почек у пациентов с ХСН-сФВ в процессе проспективного наблюдения

За время наблюдения за состоянием функции почек у пациентов с ХСН-сФВ достоверные различия были обнаружены при сравнении исходного уровня креатинина сыворотки крови и через 3 месяца: 95 [86; 110] против 86 [78; 97] мкмоль/л, соответственно,  $p=0,01$ . Остальные показатели достоверных различий не имели и представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13

Показатели функции почек в процессе проспективного (3 месяца) наблюдения

Показатель	Исходные данные (n=60)	Через 3 месяца (n=60)	p
Креатинин сыворотки (мкмоль/л), $M_e$ [LQ; UQ]	95 [86; 110]	86 [78; 97]	<b>0,01</b>
Креатинин мочи(мкмоль/л), $M_e$ [LQ; UQ]	5595 [4550; 7425]	7100 [4400; 9500]	0,77
СЭА (мг/сут), $M_e$ [LQ; UQ]	5 [3; 8,5]	7 [3; 13]	0,22
СЭБ (г/сут), $M_e$ [LQ; UQ]	0,12 [0,06; 0,19]	0,17 [0,08; 0,21]	0,29
Соотношение альбумин/креатинин (UACR), мг/моль $M_e$ [LQ; UQ]	42,0 [27,1; 69,0]	66,6 [24,8; 105,6]	1,0
Соотношение общий белок/креатинин (UPCR), г/моль $M_e$ [LQ; UQ]	195,7 [87,5; 313,7]	220,0 [88,8; 351,6]	0,22

Показатель	Исходные данные (n=60)	Через 3 месяца (n=60)	p
Цистатин С сыворотки (мг/л), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	1,24 [0,92; 1,57]	1,29 [0,98; 1,48]	1,0
Цистатин С мочи (мг/л), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	0,018 [0,0; 0,031]	0,025 [0,013; 0,04]	0,76

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критерию Вилкоксона; межгрупповые различия достоверны при p < 0,05.

При сравнении показателей почечной функции в начале и конце наблюдения достоверной разницы получено не было. Данные отражены в таблица 3.14.

Таблица 3.14

Показатели функции почек в процессе проспективного (24 месяца)  
наблюдения

Показатель	Исходные данные	Через 24 месяца	p
Креатинин сыворотки (мкмоль/л), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	95 [86; 110]	91[76,5; 101]	0,17
Креатинин мочи (мкмоль/л), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	5595 [4550; 7425]	6800 [5150; 7450]	0,059
СЭА (мг/сут), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	5 [3; 8,5]	3[2; 11]	0,57
СЭБ (г/сут), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	0,12 [0,06; 0,19]	0,17 [0,08; 0,24]	0,72
Соотношение альбумин/креатинин (UACR), мг/моль M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	42,0 [27,1; 69,0]	24,6 [13,6; 78,5]	0,21

Показатель	Исходные данные	Через 24 месяца	p
Соотношение общий белок/креатинин (UPCR), г/моль M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	195,7 [87,5; 313,7]	141,4 [81,6; 252,2]	1,0
Цистатин С сыворотки (мг/л), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	1,24 [0,92; 1,57]	1,17 [0,89; 1,64]	0,85
Цистатин С мочи (мг/л), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	0,018 [0,0; 0,031]	0,020 [0,012; 0,04]	0,47

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критерию Вилкоксона; межгрупповые различия достоверны при p < 0,05.

Исходя из таблицы 3.15, при сравнении медианы СКФ исходно и через 3 месяца по некоторым формулам были получены статистически значимые различия, в частности по формуле СКД-ЕPI (60 [51;68,5] vs 68 [58; 78], p=0,002), MDRD (55,5 [49,5; 64] vs 64 [57; 72], p=0,001) и Кокрофта-Гаулта (65 [55,5; 73] vs 70 [59;83], p=0,04). Расчет СКФ по формулам с применением цистатина С достоверных различий не показал.

Таблица 3.15

## Показатель СКФ исходно и через 3 месяца

Показатель	Исходные данные	Через 3 месяца	p
СКД-ЕPI (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	60 [51; 68,5]	68 [58; 78]	<b>0,002</b>
СКД-ЕPI <sub>cys</sub> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	55,5 [39; 85]	50 [43; 78]	0,88
Ноек (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	60,2 [46,2; 83,0]	57,9 [49,9; 77,6]	0,88

Показатель	Исходные данные	Через 3 месяца	p
СКД-ЕPIcr-cys (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	54,5 [42,5; 76]	61 [51; 76]	0,46
MDRD (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	55,5 [49,5; 64]	64 [57; 72]	<b>0,001</b>
Кокрофта-Гаулта (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	65 [55,5;73]	70 [59; 83]	<b>0,04</b>

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критерию Вилкоксона; межгрупповые различия достоверны при p < 0,05.

При расчете СКФ с помощью используемых формул получены следующие данные, представленные в таблице 3.16.

Таблица 3.16

## Показатель СКФ исходно и через 24 месяца

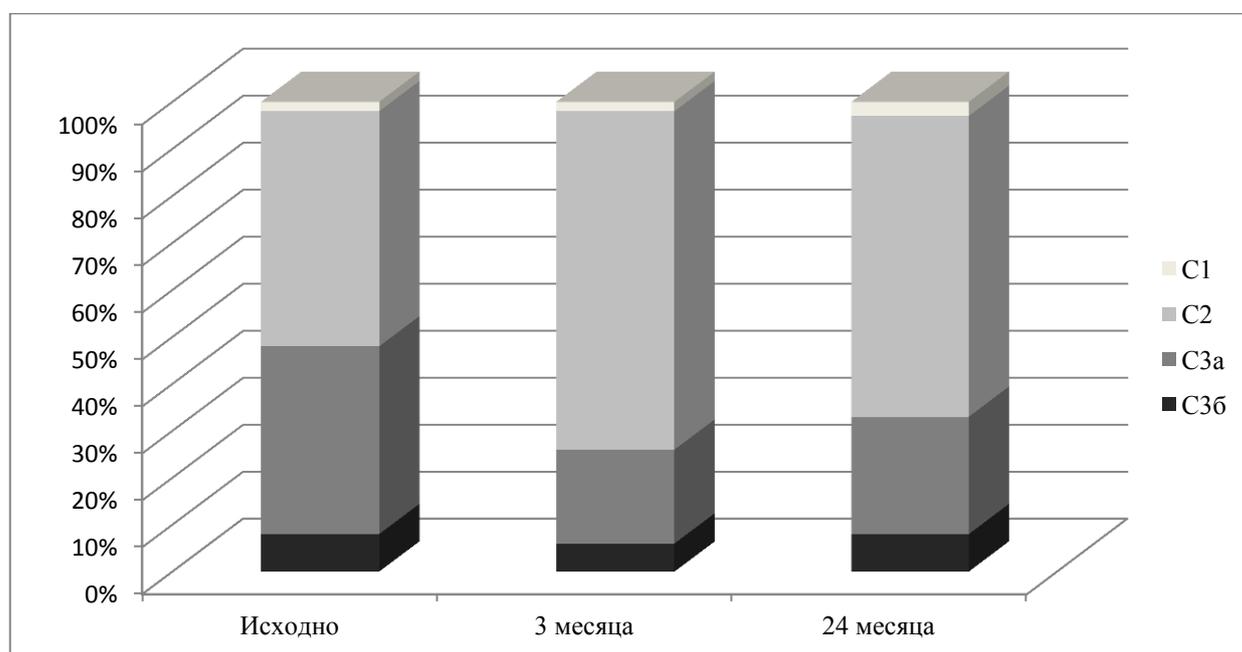
Показатель	Исходные данные	Через 24 месяца	p
СКД-ЕPI (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	60 [51; 68,5]	66 [55,5; 76]	0,73
СКД-ЕPIcys (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	55,5 [39; 85]	55 [36,5; 80,5]	0,59
Ноек (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	60,2 [46,2; 83,0]	62,1 [43,3; 84]	0,85
СКД-ЕPIcr-cys (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>e</sub> [LQ; UQ]	54,5 [42,5; 76]	59,5 [46,5; 78,5]	0,59

Показатель	Исходные данные	Через 24 месяца	p
MDRD (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	55,5 [49,5; 64]	62 [53; 69]	0,49
Кокрофта-Гаулта (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), M <sub>c</sub> [LQ; UQ]	65 [55,5;73]	68 [56,5; 79,5]	1,0

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критерию Вилкоксона; межгрупповые различия достоверны при  $p < 0,05$ .

В результате сравнения медианы СКФ исходно и через 24 месяца, достоверных различий обнаружено не было.

Изменения в распределении пациентов основной группы с ХСН-сФВ по стадиям ХБП за весь период проспективного наблюдения представлены на рисунке 3.3.



**Рисунок 3.3.** Распределение пациентов с ХСН-сФВ по стадиям ХБП за время наблюдения (в %)

СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> определялась у 2% пациентов исходно и через 3 месяца, а через 24 месяца у 3% пациентов. СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> определялась у 50% в начале наблюдения, у 72% больных через 3 месяца и у 64%

больных к концу наблюдения. У 40% пациентов исходно, у 20% через 3 месяца и у 25% пациентов через 24 месяца СКФ была в диапазоне 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> наблюдалась у 8% в начале наблюдения и 6% через 3 месяца и у 8% больных к концу наблюдения.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что за время наблюдения у больных с ХСН-сФВ состояние функции почек практически не изменилось, а через 3 месяца даже имелась тенденция к улучшению по некоторым показателям.

### **3.4. Изучение корреляционных взаимосвязей показателей функции почек у пациентов с ХСН-сФВ**

Между некоторыми изучаемыми биомаркерами и клиническими и инструментальными показателями у пациентов с ХСН-сФВ были обнаружены значимые корреляционные взаимосвязи.

Показатели коэффициентов корреляции Спирмена, полученные в результате корреляционного анализа связей сывороточного цистатина С показали, что уровень данного маркера повышается с возрастом пациента ( $r=0,34$ ,  $p=0,01$ ), а также по мере нарастания функционального класса и стадии ХСН ( $r=0,27$ ,  $p=0,04$ ;  $r=0,31$ ,  $p=0,02$  соответственно). Помимо этого, прямая связь средней силы была выявлена между цистатином С и креатинином сыворотки крови ( $r=0,44$ ,  $p=0,0007$ ). Обнаружена статистически значимая сильная обратная связь сывороточного цистатина С с уровнем СКФ, рассчитанным по формуле СКД-ЕРІ ( $r=-0,71$ ,  $p<0,001$ ). Проводилась оценка взаимосвязи сывороточного цистатина С с количеством госпитализаций пациентов за время проспективного наблюдения и была выявлена прямая слабая связь ( $r=0,27$ ,  $p=0,01$ ).

Анализируя корреляционные связи между маркерами поражения почек и структурно-функциональными показателями миокарда, была выявлена прямая связь средней силы между креатинином мочи и размерами ПЖ, КСО ( $r=0,49$ ,  $p=0,04$ ;  $r=0,34$ ,  $p=0,03$  соответственно). Уровень общего белка в моче имеет

прямую связь средней силы с показателями ТМЖП, ИММЛЖ, КДО и КСО ( $r=0,38$ ,  $p=0,02$ ;  $r=0,37$ ,  $p=0,02$ ;  $r=0,51$ ,  $p=0,03$ ;  $r=0,55$ ,  $p=0,02$ , соответственно). Так же между соотношением общий белок/креатинин (UPCR) в моче прослеживается статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь с ТМЖП и ИММЛЖ ( $r=0,37$ ,  $p=0,02$ ;  $r=0,39$ ,  $p=0,01$  соответственно).

При оценке корреляционных взаимосвязей уровня мочевины сыворотки, цистатина С и альбумина в моче, соотношения альбумин/креатинин (UACR) достоверных данных получено не было.

### 3.5. Сравнительная оценка качества жизни пациентов с помощью специфического Миннесотского опросника «Жизнь пациента с ХСН» в зависимости от наличия и типа хронической сердечной недостаточности

В таблицах 3.17 и 3.18 отражены данные анализа уровня качества жизни и составляющих его аспектов (физического, социально-экономического и психо-эмоционального) всей выборки пациентов.

Таблица 3.17

Оценка качества жизни у больных ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса ЛЖ

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	ХСН-нФВ (n=20)	p
Качество жизни в целом, балл, $M_e$ [LQ; UQ]	32 [15,5; 48,5]	46,5 [43,5; 58,5]	<b>0,001</b>
Физический аспект, балл, $M_e$ [LQ; UQ]	17 [9; 23]	26 [20,5; 31,5]	<b>&lt;0,001</b>
Социально-экономический аспект, балл, $M_e$ [LQ; UQ]	10 [5; 16]	16,5 [13,5; 20]	<b>&lt;0,001</b>
Психо-эмоциональный аспект, балл, $M_e$ [LQ; UQ]	5 [2; 8]	11 [7; 14,5]	<b>&lt;0,001</b>

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критериям Манна- Уитни; межгрупповые различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Ожидаемо, что в результате сравнения основной группы и группы пациентов с ХСН-нФВ качество жизни последних было достоверно ниже. Так, общее количество баллов составило 32 [15,5; 48,5] у больных с ХСН-сФВ и 46,5 [43,5; 58,5] у больных с ХСН-нФВ ( $p=0,001$ ). Физический аспект в первой группе был равен 17 [9; 23] баллам, а во второй 20 [20,5; 31,5] баллам ( $p<0,001$ ). Уровень социально-экономического аспекта составил 10 [5; 16] баллов в основной группе и 16,5 [13,5; 20] баллов в группе ХСН-нФВ ( $p<0,001$ ). Количество баллов психо-эмоционального аспекта в первой группе составляло 5 [2; 8], а во второй – 11 [7; 14,5] ( $p<0,001$ ).

Таблица 3.18

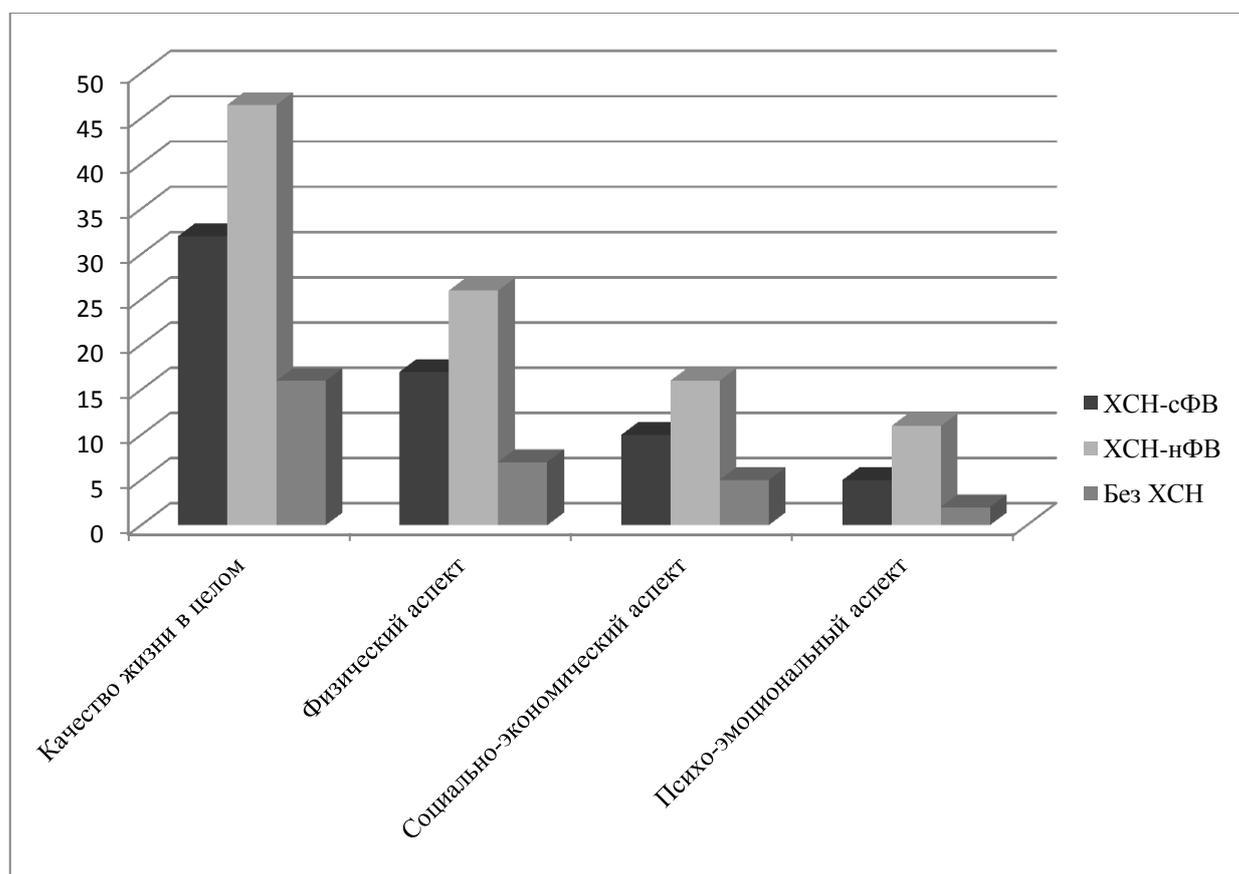
Оценка качества жизни у больных без ХСН и с ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ

Показатель	ХСН-сФВ (n=60)	Без ХСН (n=20)	p
Качество жизни в целом, балл, $M_e$ [LQ; UQ]	32 [15,5; 48,5]	16 [8; 30,5]	<b>0,007</b>
Физический аспект, балл, $M_e$ [LQ; UQ]	17 [9; 23]	7 [4,5; 16]	<b>0,006</b>
Социально-экономический аспект, балл, $M_e$ [LQ; UQ]	10 [5; 16]	5 [1,5; 8]	<b>0,007</b>
Психо-эмоциональный аспект, балл, $M_e$ [LQ; UQ]	5 [2; 8]	2 [1; 5,5]	0,08

Примечание. p - уровень достоверности различий данных, определенный согласно критериям Манна- Уитни; межгрупповые различия достоверны при  $p<0,05$ .

При сравнении показателей Миннесотского вопросника качества жизни между основной и контрольной группой были обнаружены статистически значимые различия физического (17 [9; 23] vs 7 [4,5; 16], баллов ( $p=0,006$ ) и социально-экономического аспектов 10 [5; 16] vs 5 [1,5; 8], баллов ( $p=0,007$ ).

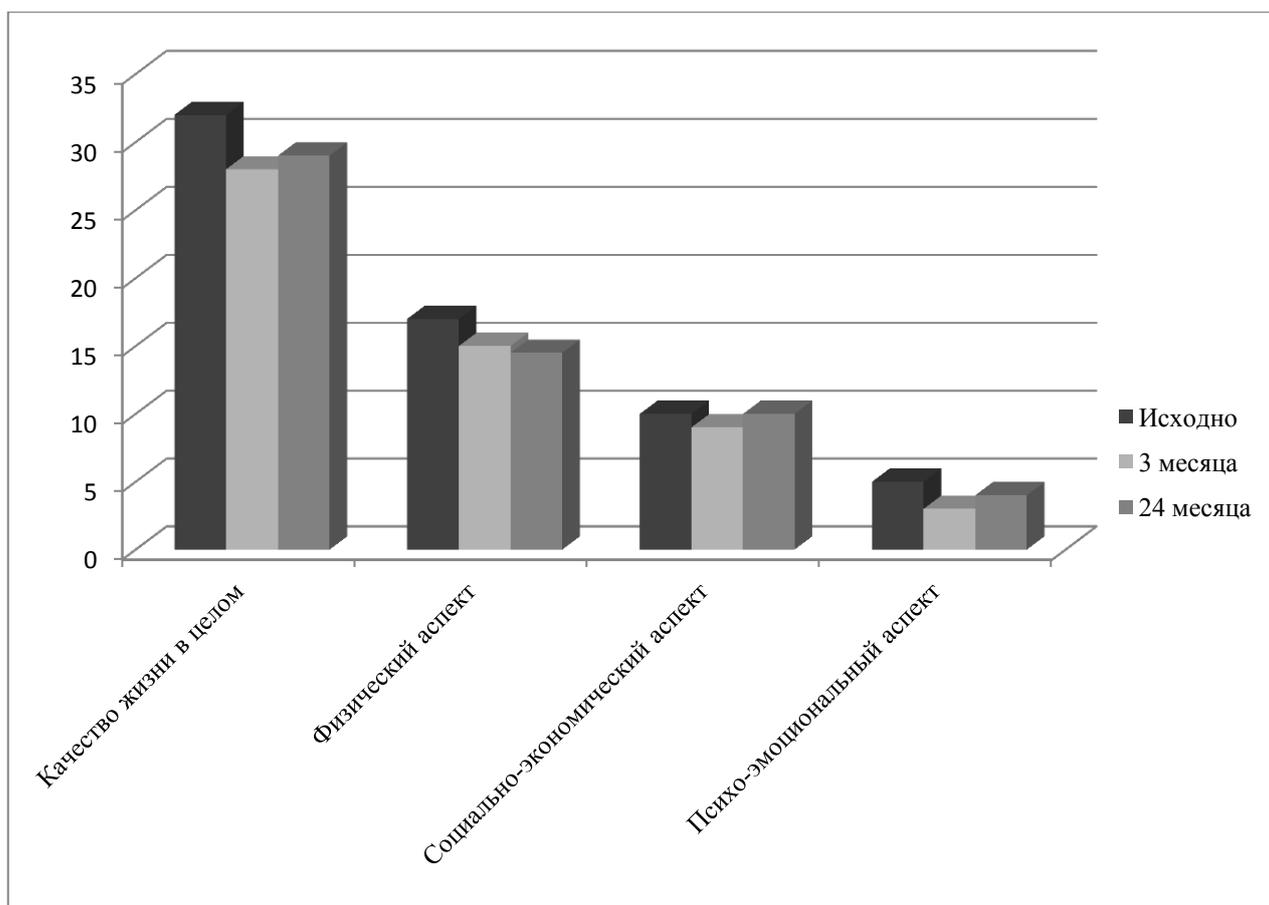
Показатель психо-эмоционального аспекта оказался сопоставим в обеих группах и составил 5 [2; 8] и 2 [1; 5,5] балла, соответственно,  $p=0,08$ . Также, отмечено достоверно большее количество баллов при оценке качества жизни в целом у больных с ХСН, чем без нее, что составило 32 [15,5; 48,5] и 16 [8; 30,5] баллов, соответственно,  $p=0,007$ .



**Рисунок 3.4.** Оценка качества жизни пациентов с помощью специфического Миннесотского опросника (в баллах)

Таким образом, качество жизни в целом, так и отдельных его аспектов у больных ХСН-сФВ значительно лучше, чем при ХСН-нФВ. Напротив, при сравнении с группой больных без ХСН уровень качества жизни больных с ХСН-сФВ оказался достоверно хуже по всем аспектам, кроме психо-эмоционального.

Нами также был проведен анализ изменения качества жизни пациентов за время наблюдения. Полученные данные представлены на рисунке 3.5.



**Рисунок 3.5.** Динамика показателей качества жизни пациентов с ХСН-сФВ за время наблюдения (по данным Миннесотского опросника)

При оценке суммарного балла Миннесотского опросника были получены следующие результаты: исходно он составлял 32 [15,5; 48,5] балла, через 3 месяца – 28 [13; 43] баллов, а через 24 месяца – 29 [15; 51] баллов соответственно. При сравнении отдельных аспектов медиана физического была 17 [9; 23] баллов на начало наблюдения, 15 [7; 23] через 3 месяца и 14,5 [7; 25] в конце наблюдения. Социально-экономический аспект исходно достигал 10 [5; 16] баллов, на момент 3 месяцев наблюдения – 9 [6; 14] баллов, а через 24 месяца – 10 [5; 17] баллов, как и в начале. Психо-эмоциональный аспект также не претерпел значительных изменений и составил исходно 5 [2; 8] баллов, 3 [2; 8] балла спустя 3 месяца, и 4 [1; 7] балла в конце наблюдения. Оценивая полученные данные, можно сделать вывод о том, что за время наблюдения уровень качества жизни пациентов с ХСН-сФВ статистически значимо не изменился.

### 3.6. Данные проспективного наблюдения (госпитализации) у больных с ХСН-сФВ

За время 24-месячного наблюдения за 60 пациентами основной группы с ХСН-сФВ случаев смерти не зарегистрировано. За время наблюдения пациенты основной группы периодически нуждались в стационарном лечении и были госпитализированы по разным причинам. Частота и характер причин госпитализаций были проанализированы и отражены в таблице 3.19.

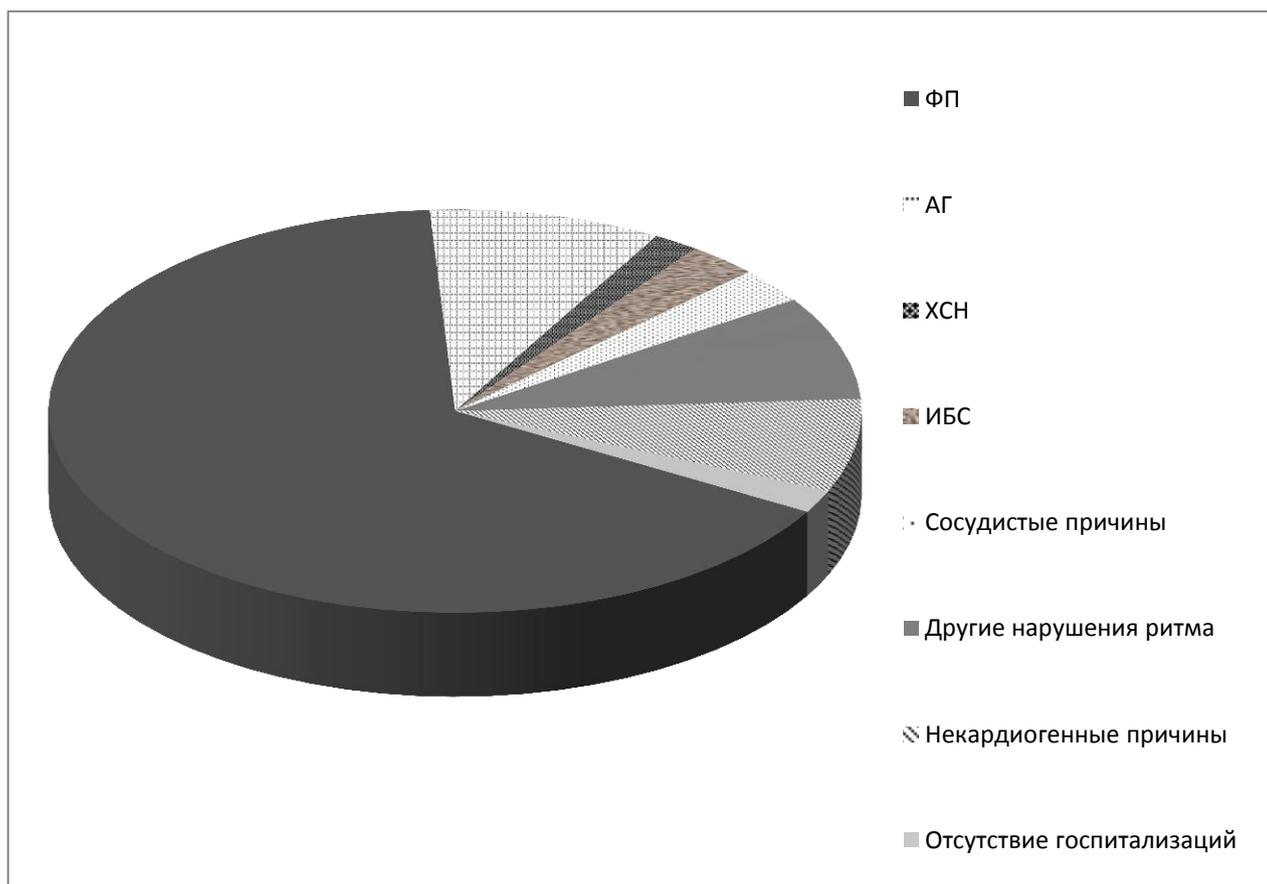
Таблица 3.19

Частота и причина госпитализаций больных с ХСН-сФВ за время наблюдения

Причина	Количество
Фибрилляция предсердий	71
Другие нарушения ритма	9
ХСН	2
АГ	10
ИБС	3
Другие заболевания (некардиальные)	8
Сосудистые заболевания	3
Отсутствие госпитализаций	2

За время наблюдения общее количество госпитализаций у больных ХСН-сФВ было равно 106, из них 76,4% пришлось на женщин, а 23,6% – на мужчин. Среднее количество госпитализаций на 1 женщину составило 1,8 раза, на 1 мужчину – 1,6 раза ( $p=0,71$ ). Из 60 человек основной группы только 2 не нуждались в стационарном лечении за этот период. Подавляющая доля госпитализаций приходилась на нарушение ритма в виде фибрилляции предсердий и составила 71 случай или 65,3% от общего числа госпитализаций. На втором по частоте месте можно выделить госпитализации по поводу ухудшения течения артериальной гипертензии – 10 случаев и 9,2% за время наблюдения. На

третьем месте – другие нарушения ритма, к которым относились экстрасистолия, трепетание предсердий и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). На них пришлось 9 случаев и 8,3%. На долю госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН пришлось всего лишь 2 случая (1,8%), а ИБС – 3 (2,8%). К сосудистым причинам относились острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый флеботромбоз и первичная легочная гипертензия, которые составили 3 случая и 2,8% от всего числа госпитализаций. Также в структуре случаев лечения в стационаре присутствовали некардиогенные причины, такие как госпитализация по поводу фиброзирующего альвеолита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), анемии, операции по поводу удаление грыжи межпозвоночного диска и холецистэктомия. Структура всех госпитализаций в группе больных ХСН-сФВ представлена на рисунке 3.6.



**Рисунок 3.6.** Структура госпитализаций у больных с ХСН-сФВ за время наблюдения (в%)

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на достижения современной медицины, сердечная недостаточность по-прежнему остается одним из самых распространенных заболеваний, сопровождающихся высоким уровнем госпитализации и смертности населения. За последние годы направление исследований в области ХСН претерпело значительные изменения, и вопросы кардиологии приобрели мультидисциплинарный характер. Важную роль играет изучение патологий, где нарушение структуры или функции одного органа приводят к повреждению или дисфункции другого [Насыбуллина А.А. и соавт., 2015; Медведева Е.А. и соавт., 2017; . Кобалава Ж.Д., 2014; Кузьмин О.Б., 2014; Медведева Е.А., Березин И.И., Щукин Ю.В., 2017; Гердт А.М. и соавт., 2017; Моисеев В.С. и соавт., 2014; Виллевалде С.В. и соавт., 2016; Brisco M.A. et. al., 2015; Ronco C.A. et. al., 2017]. На основании данных клинических и эпидемиологических исследований у пациентов с хронической сердечной недостаточностью была выявлена тесная взаимосвязь между тяжестью почечной дисфункции и риском смерти, а также возникновением различных кардиоваскулярных событий [Soni S. et. al., 2009]. Так, диагностированная ХБП у больных ХСН влияет на ухудшение прогноза и увеличивает риск смертности более чем в 1,5 раза [Rushton, C.A. et. al., 2015].

В 2008 году на конференции ADQI Ronco и соавт. были представлены определение и классификация кардиоренального синдрома [Ronco C. et. al., 2008]. Преобладающим типом КРС в практике врача-кардиолога можно назвать II тип – хронический кардиоренальный синдром, при котором ХСН выявляется в 25–60% случаев и служит пусковым механизмом для возникновения и ухудшения почечной дисфункции [Cruz D.N. et. al., 2013; De Vecchis R., Baldi C., 2014].

Снижение функции почек, как неблагоприятный фактор для исхода ХСН, во многих клинических исследованиях изучено в основном на больных ХСН-нФВ ЛЖ. Аналогичных данных о прогнозе пациентов с ХСН-сФВ значительно меньше [Токмакова М.Р. et al., 2004]. Известно, что при низкой ФВ ЛЖ и наличии ХБП

риск летальности повышался в 3,8 раз, а при сохраненной ФВ ЛЖ – в 2,9 раз [Моисеев В.С. с соавт., 2014].

В то же время, в исследовании Campbell R.C. и Ahmed A. было обнаружено, что у пациентов с ренальной дисфункцией и ХСН-сФВ показатель летальности был выше, чем у таковых с ХСН-нФВ [Campbell R.C., Ahmed A., 2012].

В данном аспекте раннее выявление и диагностика кардиоренального синдрома, а также предупреждение развития осложнений становятся определяющими направлениями в тактике ведения пациентов с ХСН. Большинство существующих классификаций и шкал для выявления поражения почек основаны на уровне сывороточного креатинина, но данный показатель имеет достаточно низкую чувствительность и специфичность [Devarajan P., 2008]. Более точным отражением функции почек является СКФ, рассчитанная по специально выведенным формулам, таким как Кокрофта – Голта, MDRD и СКД-EPI [Schwandt, A. et al., 2017]. К другим показателям поражения почек относятся креатинин мочи, альбуминурия/протеинурия, соотношение альбумин/креатинин (UACR) и белок/креатинин (UPCR) мочи, мочевины сыворотки крови. Тем не менее в настоящий момент достоверность этих методов нельзя назвать абсолютной. Решением данной проблемы стали новые кардиоренальные биомаркеры, способные выявлять патологию почек при ХСН.

Современные биомаркеры являются универсальными и применяются для диагностики, определения прогноза и оценки эффективности терапии. Также они должны соответствовать определенным критериям: выявляться на ранних стадиях заболевания, определять тяжесть процесса и длительность нарушения, быть высокочувствительными, специфичными и экономически доступными [Золотарева Е.В., Муджиб А.М., 2015]. В последние годы описано немало перспективных биомаркеров у пациентов с ХСН, одним из которых является цистатин С. Цистатин С – белковый фермент, синтезирующийся в различных органах и тканях, стабильно выделяется в кровь, распадается на метаболиты и практически полностью элиминируется почками. Продукция этого пептида не

связана с возрастом и гендерной принадлежностью, ростом, весом, мышечной массой, опухолевым ростом и степенью гидратации [Benoit S.W. et al., 2020; Kang E. et al., 2020; Dardashti A. et al., 2016; Griffin B.R. et al., 2020; Mohd Tahir N.A. et al., 2020; Sorkhi H. et al., 2018; Liu C.S. et al., 2020; Nama T., et al., 2018]. Поэтому цистатин С может считаться почти идеальным маркером и в 2004 году был одобрен для определения фильтрационной способности почек.

С целью изучения функционального состояния почек у пациентов ХСН-сФВ, а также его влияния на прогноз и качество жизни у данных больных нами было проведено обследование 80 пациентов от 30 до 80 лет, с ХСН на фоне ИБС, артериальной гипертензии и/или их сочетанием, разделенных на 2 группы в зависимости от ФВ ЛЖ (60 пациентов с ФВ ЛЖ>50%, 20 пациентов с ФВ ЛЖ<40%), а также 20 пациентов контрольной группы, с ИБС, артериальной гипертензией и/или их сочетанием без ХСН.

Средний возраст пациентов, включенных в основную группу и имеющих ХСН-сФВ составил  $62,8 \pm 5,7$  лет. Из 60 человек 15 были мужского пола, а 45 – женского пола. У большинства пациентов по многим показателям было выявлено нарушение почечной функции и развитие ХБП.

В большинстве исследований среди больных с ХБП, развивающейся вследствие ХСН преобладали мужчины. Однако по мере снижения СКФ отмечался отчетливый рост числа женщин. Так, в исследовании Y. Amsalem et. al., включающее 3793 пациентов с диагнозом острой декомпенсации и стабильной ХСН, 1631 из которых были женщины, у 63% присутствовала ХБП [Amsalem Y. et. al., 2008]. Среди 1278 больных ХСН, участвовавших в исследовании N. Shiba et. al. С1 стадию ХБП имели 69,4% мужчин и 31% женщин, ХБП С3а-б – 60,5% мужчин и 39,5% женщин и ХБП С4 и 5 была выявлена у 53,1% мужчин и 46,9% женщин [Shiba, N. et. al., 2008]. Данные, полученные нами, не отличались от известных. СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> определялась только у 4% женщин в группе. СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> было диагностировано у 67% мужчин и 42% женщин. 33% мужчин и 40% женщин имели СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а в диапазоне СКФ

30-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> находились только женщины - 13%, что говорит о более выраженной ренальной дисфункции у женщин с ХСН-сФВ в нашем исследовании.

Анализ полученных данных показал, что в когорте пациентов, имеющих ХСН-сФВ уровень креатинина и мочевины сыворотки, креатинин и цистатин С мочи, а также суточная экскреция белка (СЭБ) и альбумина мочи (СЭА) находились в пределах нормы, в то время соотношение альбумин/креатинин мочи (UACR), общий белок/креатинин (UPCR) и цистатин С в сыворотке крови были повышены. У больных с ХСН-сФВ из исследования PARAMOUNT уровень сывороточного цистатина С и соотношения альбумин/креатинин мочи (UACR) также выходили за пределы нормальных значений [Gori M. et al., 2014]. В другом исследовании состояния функции почек у пациентов с ХСН уровни креатинина и мочевины крови находились в нормальном диапазоне, в то время как уровень цистатина С был повышен у 54,5% обследуемых [Кузнецова Т. Е., Боровкова Н. Ю., 2014].

В нашем исследовании в группе больных с ХСН-нФВ при сравнении с основной группой показатели соотношения альбумин/креатинин (UACR), общий белок/креатинин (UPCR) и сывороточный цистатин С были также повышены, кроме этого, отмечено еще и увеличение уровня СЭБ. Остальные величины, как и в основной группе, находились в границах нормы. Однако, уровень креатинина мочи и мочевины сыворотки в группах имели достоверные различия в сторону их увеличения в группе ХСН-нФВ.

Как и в нашей работе, в исследовании Панфиловой Е.Ю. и соавт. у 82 больных ХСН-нФВ уровень сывороточного креатинина также находился в пределах нормы, в отличие от цистатина С, который был значительно повышен [Панфилова Е.Ю. и соавт., 2014].

Более выраженное поражение почек у пациентов с ХСН при снижении ФВ ЛЖ характеризуется длительными нарушениями постгломерулярного кровотока,

механизмами тканевой гипоксии и склеротического повреждения, накоплением уремического нефротоксина - индоксил сульфата, ведущими к развитию и прогрессированию гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, ускоряющих потерю почечной функции [Кузьмин О.Б., 2011].

В нашем исследовании при сравнении основной и контрольной групп, у пациентов с ИБС, артериальной гипертонией и/или их сочетанием были повышены показатели сывороточного цистатина С, соотношения альбумин/креатинин (UACR) и общий белок/креатинин (UPCR). Тем не менее, уровень сывороточного креатинина, находясь в пределах нормы, статистически значимо отличался и был ожидаемо выше у больных с ХСН-сФВ.

У пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета 2 типа без увеличения уровня креатинина сыворотки цистатин С обладает наибольшей чувствительностью в отношении выявления ранней ренальной дисфункции [Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Моисеев В. С., 2013].

При изучении маркеров нарушения почечной функции – креатинина, мочевины и цистатина С у пациентов с ИБС было обнаружено достоверное увеличение этих показателей по сравнению с пациентами, в анамнезе которых нет ИБС [Геворгян М.М. и соавт., 2016].

В крупномасштабном исследовании Cardiovascular Heart Study было установлено, что у лиц пожилого возраста умеренное снижение СКФ было связано с увеличением распространенности АГ (с 36 до 55 %) и ИБС (с 13 до 26 %) [Ives D.G. et.al., 1995; Psaty V.M. et.al., 2016]. По данным Кобалава Ж.Д. и соавт., у каждого четвертого пациента с АГ отмечается снижение СКФ, а у пожилых пациентов распространенность ХБП достигает 57,9% [Кобалава, Ж.Д. и соавт., 2014] Еще в одном из крупных исследований ARIC (The Atherosclerosis risk in Communities), в которое входили пациенты в возрасте 45-64 лет, наличие

дисфункции почек было ассоциировано с увеличением заболеваемости ИБС (с 4,4 до 11%) [Alexander N. et.al., 2015].

При анализе функционального состояния почек среди пациентов основной группы, преобладало легкое снижение СКФ (50% имели ХБП С2 стадии), умеренное снижение наблюдалось у 40% больных (ХБП С3а стадии), выраженное снижение (ХБП С3б стадии) наблюдалось у 8%, а нормальные показатели СКФ (ХБП С1 стадии) – лишь у 2% больных в основной группе.

В группе пациентов с ХСН-нФВ нормальная функция почек была у 5%, легкое нарушение у 55%, умеренное и выраженное поражение почек наблюдалось у 35% и 5% больных. Пациентов с ХБП 4 и 5 стадии, среди включенных в группы не было.

Распространенность ХБП разной степени выраженности при ХСН с сохраненной и низкой ФВ ЛЖ, согласно полученным нами результатам, оказалась сопоставима с результатами масштабного исследования PRESERVE. Среди 14579 больных с ХСН-сФВ 9,1% не имели почечной дисфункции, у 34% была выявлена С2 стадия, у 23,8% - С3а стадия ХБП, а у 19,4% пациентов – С3б стадия поражения почек. Из 9752 больных с ХСН-нФВ у 11,3% СКФ соответствовала С1 стадии, С2 стадия была отмечена у 34%, С3а стадия выявлена у 23,8%, стадия ХБП С3б у 19,4% пациентов [Smith D.H. et al., 2013].

Согласно данным, приведенным в исследовании Кобалава Ж.Д. и соавт., включающее 1600 пациентов с АГ в возрасте от 21 до 94 лет стадия С1 наблюдалась у 18,4%, стадия С2 – 46,9% больных, С3а стадия у 21,5%, а стадия С3б у 10,1% пациентов. На долю стадий С4 и С5 ХБП пришлось 2,6 и 0,64% от всего числа больных АГ [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2017]. В этом плане результаты, полученные нами, не отличались от известных. Так, при оценке СКФ в группе пациентов без клинических признаков ХСН, были получены следующие результаты: нарушение функции почек не имели 5% пациентов, легкое снижение СКФ наблюдалось у 65%, а умеренное – у 30% больных.

Наши результаты показали, что у всей когорты обследуемых пациентов СКФ в основном находилась в диапазоне от 60 до 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что соответствовало С2 стадии ХБП или легкой ренальной дисфункции. На основании данных масштабных и длительных исследований среди пациентов с ХБП было продемонстрировано, что небольшое снижение СКФ (60-70 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), не только являлось маркером нарушения функции почек, но и указывало на повышенный риск общей и сердечно-сосудистой смертности [Provenzano M. et al., 2019; Catena C. et al., 2015].

В нашем исследовании установлено, что у пациентов с ХСН-сФВ присутствуют значимые корреляционные взаимосвязи между некоторыми маркерами поражения почек (сывороточный цистатин С, концентрация креатинина и общего белка в моче) и клиническими и инструментальными показателями, что может свидетельствовать об участии данных маркеров в кардиоренальных взаимодействиях.

Согласно полученным нами результатам уровень цистатина С в сыворотке крови достоверно повышается с возрастом пациента, а также по мере нарастания функционального класса и стадии ХСН. Помимо этого, концентрация цистатина С имеет прямую связь с креатинином сыворотки крови. Также, при снижении СКФ вычисленной с помощью уравнения СКД-ЕРІ у пациентов с ХСН-сФВ уровень цистатина С значимо повышался. Стоит отметить, что при оценке связи количества госпитализаций за время наблюдения и исходной концентрации цистатина С на момент включения пациентов с ХСН-сФВ в исследование была обнаружена прямая корреляция, что говорит о возможном прогностическом значении данного маркера, требующего дальнейшего изучения. Однако в диссертационном исследовании Шиляевой Н.В. у наблюдаемых пациентов с ХСН статистически значимой ассоциации с прогнозом цистатин С не проявил [Шиляева Н.В., 2019].

Пациенты с увеличенной концентрацией сывороточного цистатина С относятся к лицам с повышенным сердечно-сосудистым риском; это пациенты

старшего возраста, с высокой предрасположенностью к дислипидемии и артериальной гипертензии, как правило, с ССЗ в анамнезе, с высоким индексом массы тела и увеличенной концентрацией С-реактивного белка [Taglieri N., Koenig W., Kaski C., 2001].

Данные «Многоэтнического исследования атеросклероза» показали, что между цистатином С и артериальной гипертензией существует прямая корреляция. Так, увеличение сывороточного цистатина С на 0,2 мг/л сопровождалось достоверным повышением встречаемости гипертензии на 15% [Bloomfield G.S., 2013]. В нашем исследовании связи между значением цистатина С в крови и артериальной гипертензией отмечено не было.

При анализе связи между показателями работы почек и данными ЭХО-КГ нами было установлено, что при нарастании концентрации креатинина в моче увеличивались размеры ПЖ и КСО ЛЖ. Повышение уровня общего белка в моче и соотношения общий белок/креатинин (UPCR) было ассоциировано с увеличением ИММЛЖ и ТМЖП. Кроме того, общий белок в моче так же имел прямую связь со значениями КДО и КСО ЛЖ. Выявление связи между нарушением функциональной работы почек у пациентов ХСН-сФВ и некоторыми ЭхоКГ показателями гипертрофии и ДД ЛЖ позволяет предположить, что сердечная недостаточность может непосредственно включаться в патофизиологические механизмы повреждения почек у этой группы пациентов.

При оценке корреляционных взаимосвязей других показателей состояния функции почек, таких как уровня мочевины сыворотки, цистатина С и альбумина в моче, соотношения альбумин/креатинин (UACR) статистически значимых результатов получено не было.

Увеличение уровня сывороточного цистатина С служит индикатором доклинической стадии ХБП с прогнозируемым неблагоприятным исходом [Taglieri N., Koenig W., Kaski C., 2001].

На основании имеющихся данных можно утверждать, что цистатин С в крови может рассматриваться как показатель сердечно-сосудистого риска. Кроме того, определение уровня цистатина С обладает большим прогностическим потенциалом, чем другие маркеры функции почек, в частности он ассоциирован с возрастом пациентов, тяжестью ХСН и количеством госпитализаций. Важно и то, что цистатин С позволяет идентифицировать среди пациентов с ХСН-сФВ ЛЖ лиц с ХБП, которые были отнесены к группе без почечной дисфункции в соответствии со значениями креатинина и СКФ по СКD-EPI.

Считается, что ведущим диагностическим критерием ХБП признается СКФ. [KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease, 2007; Levin A. et. al, 2013]. Годы ранее в клинической практике врачей для оценки работы почек использовались величина сывороточного эндогенного креатинина и СКФ, определенную с помощью уравнений Кокрофта–Голта и MDRD [Levin A. et. al, 2013; Soveri I. et al., 2014; Stevens L.A., Levey A.S., 2009]. Позднее исследователи разработали формулу СКD-EPI, которая применяется для оценки СКФ на любой стадии поражения почек и является на данный момент общепризнанной и самой используемой [Levin A. et. al, 2013]. Тем не менее, в настоящее время данные уравнения нельзя назвать достоверными и универсальными, в связи с чем поиск метода диагностики точно отражающего фильтрационную функцию почек продолжается [Комарова О.В. и соавт., 2010, Levin A. et. al, 2013].

На основании результатов больших клинических исследований было продемонстрировано, что расчет СКФ с применением сывороточного цистатина С превосходит сывороточный креатинин по чувствительности и специфичности [Liu X. et al., 2013; Luis-Lima S., Porrini E., 2017; Porrini, E. et al., 2019]. В нашем исследовании для анализа фильтрационной способности почек были использованы уравнения с применением креатинина сыворотки, такие как СКD-EPI, MDRD и Кокрофта-Гаулта со стандартизацией на площадь поверхности тела,

уравнения, основанные на сывороточном цистатине С – СКD-EPI<sub>cys</sub> и Ноек, а также формула с учетом обоих показателей – СКD-EPI<sub>cr-cys</sub>.

При сравнении состояния функции почек в исследуемых группах с использованием данных формул можно говорить о том, что расчётная СКФ по уравнению СКD-EPI оказалась несущественно снижена у всех пациентов. Умеренное снижение СКФ было получено в основной группе при определении по уравнению MDRD и в группе с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ с применением формулы Кокрофта-Гаулта. СКФ в остальных группах с учетом данных уравнений также была немного снижена, как и при расчете по СКD-EPI.

В свою очередь оценка СКФ по формулам Ноек, СКD-EPI<sub>cys</sub> и СКD-EPI<sub>cr-cys</sub> продемонстрировала заниженные показатели по сравнению с цифрами, полученными при определении с использованием креатинина сыворотки. При применении уравнений СКD-EPI<sub>cys</sub> и СКD-EPI<sub>cr-cys</sub> во всех исследуемых группах присутствовало умеренное и даже выраженное снижение СКФ. Расчетная СКФ по формуле Ноек была сопоставима с СКD-EPI, но в группе больных ХСН-нФВ имела выраженное снижение, в отличие от последней. Эти данные доказывают большую чувствительность уравнений на основе цистатина С для вычисления фильтрационной дисфункции у больных с ХСН. В работе Кузнецовой Т.Е. и соавт. при оценке функции почек у пациентов с ХСН по формулам СКD-EPI, MDRD и Ноек было отмечено, что «СКФ рассчитанная с помощью цистатина С выявляла более раннее её снижение в сравнении с формулами MDRD и СКD-EPI» [Кузнецова Т. Е., Боровкова Н. Ю., 2014]. Преобладание точности уравнений, основанных на цистатине С над креатинин-зависимыми формулами подтверждается и другими данными литературы [Bevc S. et. al., 2011; Hojs R. et. al., 2008].

В ходе проведенного исследования, можно сделать вывод о том, что за время наблюдения у больных с ХСН-сФВ в течение 24 месяцев состояние функции почек практически не изменилось. Кроме того, спустя 3 месяца наблюдения даже имелась тенденция к улучшению в виде достоверного снижения креатинина

сыворотки крови с 95 до 86 мкмоль/л. При сравнении остальных показателей почечной функции, в том числе СКФ, в начале и конце исследования статистически значимых различий получено не было. В проведенной ранее диссертационной работе Серова В.А. напротив, в процессе динамического наблюдения у большинства больных ХСН СКФ снизилась [Серов В.А., 2011]. Вероятнее всего, расхождение с данными литературы связано с особенностями исследуемой когорты: в исследовании В.А. Серова включались пациенты с сахарным диабетом, инфарктом миокарда в анамнезе и систолической дисфункцией ЛЖ. В свою очередь в основную группу нашей работы не входили пациенты с данной сопутствующей патологией, что могло обусловить отсутствие динамики прогрессирования ХБП. Также немаловажную роль могло сыграть стабильное течение и приверженность пациентов к патогенетической терапии ХСН, о чем говорят только 2 случая госпитализации по причине декомпенсации ХСН за 24 месяца наблюдения.

Определение качества жизни является одной из важных самостоятельных характеристик самочувствия пациента с ХСН [Либис Р.А. и соавт., 1995; Гарганеева Н.П., 2010].

Изучение качества жизни у больных с ХСН имеет огромное значение как при характеристике выраженности данного состояния, так и при определении эффективности и прогноза лечебных мероприятий [Пономарев Д. С., 2017].

Хроническое прогрессирующее течение ХБП оказывает значительное влияние на повседневную активность и привычную деятельность пациента [Гулов М.К. и соавт., 2018].

Нами был проведен сравнительный анализ качества жизни между исследуемыми группами, определяемого с помощью Миннесотского опросника. Как ожидалось, худшими показателями качества жизни отличаются пациенты в группе с ХСН-нФВ, а наилучшие отмечены в группе без ХСН. Между группой больных с ХСН-сФВ и ХСН-нФВ выявлено достоверное различие, как

суммарного балла, так и отдельных аспектов. При сравнении баллов между основной и контрольной группой были обнаружены статистически значимые различия физического и социально-экономического аспектов, а также суммы всех баллов. Показатель психо-эмоционального аспекта оказался сопоставим в обеих группах. Данные работы Петровой Н.Н. и соавт. перекликались с нашими и подтверждали, что уровень качества жизни больных с ХСН значительно хуже, чем у пациентов с ИБС без ХСН [Петрова Н. Н., Пилевина Ю. В., Шишкин А. Н., 2012].

За время нашего исследования качество жизни больных ХСН-сФВ находилось на одном уровне. Несмотря на это можно отметить, что к концу наблюдения субъективная оценка качества жизни пациентами даже несколько повысилась, однако достоверности данные изменения не имели.

Определяющим фактором, оказывающим влияние на качество жизни больных с ХСН-сФВ в нашем исследовании можно назвать физический аспект, который заключался в стойком снижении функциональных возможностей пациента. Так же значительный вклад в неудовлетворенность качеством своей жизни внес социально-экономический аспект, связанный с дезадаптацией в обществе и материальным положением. По результатам сравнительного анализа психо-эмоциональный аспект имел наименьшее количество баллов, что говорит о том, что участники нашего исследования были менее подвержены тревоге и психической депрессии, обусловленными восприятием своей болезни.

Сочетание ХСН и ХБП у пациентов приводит к повышению числа госпитализаций, увеличению смертности, длительности и стоимости стационарного лечения не только по поводу обострения сердечно-сосудистых заболеваний, но и по другим причинам [Макеева Е.Р. и соавт., 2010; Kashioulis P. et al., 2020].

За время проводимого нами исследования случаев смерти среди пациентов с ХСН-сФВ зарегистрировано не было, однако больные периодически нуждались в

стационарном лечении и были госпитализированы по разным причинам. Из 60 пациентов в группе только 2 не нуждались в стационарном лечении за этот период.

Суммарное количество госпитализаций было равно 106, из них 85,8% пришлось на женщин, а 26,5% – на мужчин. Среднее количество госпитализаций на 1 женщину составило 1,8 раза, на 1 мужчину – 1,6 раза. Большинство госпитализаций составило нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий (71 случай или 65,3%, соответственно). Госпитализации по поводу ухудшения течения артериальной гипертонии были на втором месте – 10 случаев и 9,2% за время наблюдения. Затем – другие нарушения ритма, к которым относились экстрасистолия, трепетание предсердий и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) (9 случаев и 8,3%, соответственно). В связи с декомпенсацией ХСН было всего 2 случая госпитализации (1,8%), а ИБС – 3 (2,8%) от общего числа. 3 случая и 2,8% от всего числа госпитализаций составили сосудистые причины. Госпитализация по причинам, не связанным с сердечно-сосудистой патологией, составила 8 случаев и 7,4%, соответственно.

Наши данные об относительно низкой частоте госпитализации пациентов по причинам, связанным непосредственно с декомпенсацией ХСН, в целом соответствуют результатам, представленным Setoguchi S., который показал, что у включенных в популяционное исследование 895 пациентов с ХСН за 4,7 года произошло 4359 госпитализаций, и из них только 17% (713 госпитализаций) были связаны с декомпенсацией ХСН [Setoguchi S., Stevenson L.W., 2009].

В диссертационной работе Серова В.А. у больных ХСН ассоциированной с ХБП, чаще выявлялась фибрилляция предсердий и другие аритмии по сравнению с пациентами без ХБП (27,8% и 12,0%) [Серов В.А., 2011]. Эти данные также согласуются с результатами нашей работы.

Таким образом, развитие кардиоренального синдрома является итогом сложного взаимодействия между сердцем и почками. Результаты нашего

исследования внесли вклад в изучение кардиоренального синдрома 2 типа у пациентов с ХСН-сФВ ЛЖ. Было показано, что распространенность и тяжесть ХБП меняется в зависимости от наличия и типа ХСН. Нами представлено, что за время наблюдения состояние функции почек, а также качество жизни у больных ХСН-сФВ ЛЖ не претерпело существенной динамики. При сравнительной оценке среди маркеров ренальной дисфункции при ХСН наибольшую надежность и информативность продемонстрировал цистатин С и уравнения, сформулированные на его основе. Следовательно, цистатин С может рассматриваться как наиболее точный эндогенный маркер СКФ, индикатор доклинической стадии поражения почек и риска сердечно-сосудистых событий при ХСН-сФВ ЛЖ.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХСН-сФВ отмечается стойкое нарушение фильтрационной функции почек. Ренальная дисфункция имеет гендерные различия и характеризуется более выраженными нарушениями у женщин.

2. Выраженность дисфункции почек различается в зависимости от наличия и типа ХСН. При ХСН-сФВ наблюдается повышение соотношения альбумин/креатинин мочи (UACR), общий белок/креатинин (UPCR) и цистатина С в сыворотке крови. У больных ХСН-нФВ, кроме повышения вышеперечисленных показателей, отмечается увеличение уровня суточной экскреции белка, а также достоверное повышение уровня креатинина мочи и мочевины сыворотки.

3. Повышенный уровень цистатина С в сыворотке крови может рассматриваться как наиболее точный эндогенный маркер доклинического поражения почек и сердечно-сосудистого риска при ХСН-сФВ. Уровень цистатина С коррелирует с возрастом пациентов, тяжестью ХСН и количеством госпитализаций в отличие от традиционных маркеров поражения почек..

4. Использование формул с применением методов определения уровня цистатина С (Ноек, СКD-EP1cys или СКD-EP1cr-cys) показало наибольшую информативность при оценке фильтрационной функции почек и расчете СКФ у больных с ХСН-сФВ.

5. Качество жизни больных с ХСН-сФВ и ХБП снижается преимущественно за счет физического и в меньшей степени социально-экономического аспекта, в то время как психо-эмоциональный аспект у этих пациентов существенно не страдает.

6. По данным проспективного наблюдения ведущей причиной госпитализаций пациентов с ХСН-сФВ ЛЖ были нарушения ритма сердца (73,6%), тогда как декомпенсация ХСН послужила причиной госпитализации в 1,8% случаев.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом неблагоприятного влияния ХБП на клиническое течение и прогноз у пациентов с ХСН-сФВ необходимо оценивать состояние функции почек с целью своевременной диагностики и терапевтической коррекции.
2. Для повышения точности ранней диагностики ренальной дисфункции на доклиническом этапе у больных ХСН-сФВ рекомендуется определение уровня цистатина С в сыворотке крови.
3. Расчет СКФ предпочтительно проводить с применением методов определения уровня цистатина С (Ноек, СКD-EP<sub>1</sub>cys или СКD-EP<sub>1</sub>cr-cys), так как данные уравнения имеют наибольшую информативность при оценке почечной фильтрационной способности у больных с ХСН-сФВ.

**СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – Артериальная гипертензия

АДГ - Антидиуретический гормон

АлАТ – Аланинаминотрансфераза

АРК – Активные радикалы кислорода

АсАТ - Аспартатаминотрансфераза

АТII – Ангиотензин II

ДД – Диастолическая дисфункция

ДХСН – Диастолическая хроническая сердечная недостаточность

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

ИЛ – Интерлейкин

ИММ ЛЖ – Индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – Индекс массы тела

КДО – Конечный диастолический объем ЛЖ

КДР – Конечный диастолический размер ЛЖ

КРС – Кардиоренальный синдром

КСО – Конечный систолический объем ЛЖ

КСР – Конечный систолический размер ЛЖ

ЛЖ – Левый желудочек

ЛП – Левое предсердие

МАУ - Микроальбуминурия

МЖП – Межжелудочковая перегородка

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОПП – Острое повреждение почек

ОСН – Острая сердечная недостаточность

ОТС – Относительная толщина стенки ЛЖ

ПЖ – Правый желудочек

ПК – Проксимальные каналцы

ПП – Правое предсердие

РААС – Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

С1-С5 – Стадии ХБП

САС – Симпато-адреналовая система

СДЛА – Системное давление легочной артерии

СКФ – Скорость клубочковой фильтрации

СН – Сердечная недостаточность

СНС – Симпатическая нервная система

ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания

СЭА – Суточная экскреция альбумина

СЭБ – Суточная экскреция белка

ТЗСЛЖ – Толщина задней стенки ЛЖ

ТМЖП – Толщина межжелудочковой перегородки

ФВ – Фракция выброса

ФК – Функциональный класс

ФНО – Фактор некроза опухоли

ХБП – Хроническая болезнь почек

ХСН – Хроническая сердечная недостаточность

ХСН-нФВ – Хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка

ХСН-сФВ – Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

цГМФ – Циклический гуанозинмонофосфат

ЭКГ – Электрокардиография

ЭХО-КГ – Эхокардиография

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

KIM-1 – Молекула почечного повреждения

L-FABP – печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

MLHFQ – Миннесотский опросник для оценки качества жизни больных ХСН

NAG – Лизосомальный фермент N-ацетил- $\beta$ d-глюкозаминидаза

NGAL – Нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин

NO – Оксид азота

NYHA – New York Heart Association

UACR – Соотношение альбумин/креатинин

UPCR – Соотношение белок/креатинин

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алехин, М. Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца / М. Н. Алехин, Б. А. Сидоренко. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2010. – № 1. – С. 72-77.
2. Артериальная гипертензия у взрослых : клинические рекомендации / Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. – Текст : электронный. – URL : [https://minzdrav29.ru/health/normativnyye-pravovyye-dokumenty/klinikal\\_protokols/%D0%9A%D0%A062.pdf](https://minzdrav29.ru/health/normativnyye-pravovyye-dokumenty/klinikal_protokols/%D0%9A%D0%A062.pdf) (дата доступа: 21.06.2021).
3. Атрощенко, Е. С. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности / Е. С. Атрощенко, Е. К. Курлянская. – Минск, 2010. – 64 с. – Текст : непосредственный.
4. Бакалец, Н. Ф. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (обзор литературы) / Н. Ф. Бакалец. – Текст : непосредственный // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – Т. 33, № 3. – С. 7-11.
5. Биомаркер поражения почек цистатин «С» ассоциирован с тяжестью сердечной недостаточности у больных с нарушением систолической функции левого желудочка / Е. Ю. Панфилова, Н. Е. Резниченко, Е. Н. Данковцева В [и др.]. – Текст : непосредственный // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 2. – С. 38-41.
6. Бокерия, О. Л. Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть / О. Л. Бокерия, О. Н. Кислицина. – Текст : непосредственный // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10, № 3. – С. 144-154.
7. Вариабельность частоты СНСФВ у симптомных пациентов с АГ высокого риска в зависимости от диагностических критериев / Х. М. Гудиева Ф. Э. Кабельо, О. А. Доготарь А [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник последипломного медицинского образования. – 2020. – № 2. – С. 26-31.

8. Ватутин, Н. Т. Роль альдостерона в развитии фибрилляции предсердий: современный взгляд на проблему / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелек, И. Н. Кравченко. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 107-116.
9. Виллевалде, С. В. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности / С. В. Виллевалде, Ж. Д. Кобалава, А. Е. Соловьева, В. С. Моисеев. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 6. – С. 40-44.
10. Возможности использования ультразвуковой оценки деформации миокарда левого желудочка в кардиологии / А. В. Мухаметгареева, В. В. Кашталап, А. Н. Молчанов [и др.]. – Текст : непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 28-43.
11. Гаврюшина, С. В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика / С. В. Гаврюшина, Ф. Т. Агеев. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 4S. – С. 55-64.
12. Гарганеева, Н. П. Концепция факторов риска в оценке прогноза сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами / Н. П. Гарганеева. – Текст : непосредственный // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 2. – С. 63-66.
13. Гердт, А. М. Причинно-следственные взаимоотношения при инсульте и поражении почек / А. М. Гердт, А. М. Шутов, М. В. Мензоров, Е. А. Губарева. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 6. – С. 62-68.
14. Гладких, А. С. Повторные госпитализации и госпитальная летальность у больных с хронической сердечной недостаточностью (данные одногодичного наблюдения) : специальность 14.00.06 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: / Анна Сергеевна Гладких ; Учебно-научный медицинский центр Управления

- делами Президента РФ. – Москва, 2009. – 134 с. – Текст : непосредственный.
15. Горбаченков, А. А. Сердечная недостаточность с преимущественным нарушением диастолической функции / А. А. Горбаченков, Н. В. Борзова, С. П. Ананьева, В. В. Хобот. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 44-52.
16. Гришина, Н. П. Особенности функционального состояния почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. П. Гришина, Е. А. Лопина, Р. А. Либис. – Текст : непосредственный // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – Т 50, № 2. – С. 5-14.
17. Гулов, М. К. Качество жизни у пациентов, страдающих хронической болезнью почек / М. К. Гулов, С. М. Абдуллоев, Х. К. Рофиев. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2018. – Т 26, № 4. – С. 493-499.
18. Дзизинский, А. А. Хроническая сердечная недостаточность / А. А. Дзизинский, А. Р. Фукс. – Иркутск, 1995. – 202 с. – Текст : непосредственный.
19. Дзяк, Г. В. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению / Г. В. Дзяк, П. А. Каплан. – Текст : непосредственный // Почка. – 2012. – № 1. – С. 9-18.
20. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек / О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, В. В. Белянин [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 24-32.
21. Жежа, В. В. Использование биомаркеров мочи NGAL и KIM-1 для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев почек у больных с артериальной гипертензией / В. В. Жежа, О. Б. Кузьмин, Р. А. Либис, Н. П. Горбунова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 53-58.

22. Золотарева, Е. В. Современные представления о механизмах и диагностике кардиоренального синдрома 1 и 2 типов / Е. В. Золотарева, А. М. Муджиб. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 138, № 7. – С. 57-62.
23. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 63-68.
24. Калягин, А. Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Определение и эпидемиология (сообщение 1) / А. Н. Калягин. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – № 3. – С. 93-97.
25. Кардиоренальные взаимоотношения: эволюция взглядов / А. А. Насыбуллина, О.В. Булашова, Е.В. Хазова [и др.]. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2015. – Т. 88, № 3-2. – С. 46-49.
26. Кардиоренальные синдромы: классификация, патофизиологические механизмы, принципы диагностики / Ж. Кобалава, С. Виллевалде, М. Ефремовцева [и др.]. – Текст : непосредственный // Врач. – 2011. – № 5. – С. 2-6.
27. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертензии) / Н. А. Мухин, В. В. Фомин, С. В. Моисеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2008. – № 8. – С. 30-38.
28. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6S. – С. 8-158.

29. Кобалава, Ж. Д. Основы кардиоренальной медицины / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, М. А. Ефремовцева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 256 с. – Текст : непосредственный.
30. Кобалава, Ж. Д. Сердечно-сосудистые заболевания и функциональное состояние почек / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, В. С. Моисеев. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). – С. 33-37.
31. Комарова, О. В. Цистатин С как маркер почечных функций у детей с ХБП / О. В. Комарова, А. Н. Цыгин, А. Г. Кучеренко, И. Е. Смирнов. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 271-274.
32. Корж, А. Н. Кардиоренальный синдром: клиническое значение, критерии диагностики, принципы терапии / А. Н. Корж. – Текст : непосредственный // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2016. – № 2. – С. 37-42.
33. Коц, Я. И. Хроническая сердечная недостаточность (диагностика, лечение, профилактика) / Я. И. Коц, Р. И. Сайфутдинов. – Екатеринбург ; Оренбург : Уральский рабочий, 1995. – 49 с. – Текст : непосредственный.
34. Кузнецова, Т. Е. Цистатин с в диагностике хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью в клинической практике / Т. Е. Кузнецова, Н. Ю. Боровкова. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 6. – С. 38-41.
35. Кузьмин, О. Б. Легкая дисфункция почек у больных сердечной недостаточностью: доклинические признаки и их прогностическое значение / О. Б. Кузьмин, В. В. Белянин, В. В. Жежа. – Текст : непосредственный // Журнал Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 126-131.
36. Кузьмин, О. Б. Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом / О. Б. Кузьмин. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 20-29.

37. Кузьмин, О. Б. Хронический кардиоренальный синдром : монография / О. Б. Кузьмин. – Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2014. – 244 с. – Текст : непосредственный.
38. Куликов, В. А. Фремингемское исследование Сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза / В. А. Куликов. – Текст : непосредственный // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 16-24.
39. Либис, Р. А. Показатели качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью / Р. А. Либис, Я. И. Коц. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 1995. – № 11. – С. 13-17.
40. Лопина, Е. А. Артериальная гипертензия как триггер развития кардиоренальной недостаточности у пациентов разного пола / Е. А. Лопина, Н. П. Гришина, Р. А. Либис. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 114-121.
41. Макеева, Е. Р. Хроническая болезнь почек влияет на прогноз и стоимость стационарного лечения больных с хронической сердечной недостаточностью / Е. Р. Макеева, А. М. Шутов, В. А. Серов. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 51-55.
42. Медведева, Е. А. Галектин-3, маркеры окислительного стресса и дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Медведева, И. И. Березин, Ю. В. Щукин. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2017. – Т. 53, № 3. – С. 46-50.
43. Медведева, Е. А. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии / Е. А. Медведева, Н. В. Шиляева, Э. Н. Исхаков, Ю. В. Щукин. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 141, № 1. – С. 136-141.
44. Мелехов, А. В. Хроническая сердечная недостаточность / А. В. Мелехов, Ю. И. Островская. – Текст : непосредственный // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2017. – № 4. – С. 30-35.

45. Моисеев, В.С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов и др. // Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 112. № 8. С. 7–37.
46. Обрезан, А. Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А. Г. Обрезан, Н. В. Кулико. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 9. – С. 83-92.
47. Оганов, Р. Г. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов / Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов. – Москва : МЕДИ Экспо, 2009. – 389 с. – Текст : непосредственный.
48. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности / А. Г. Евдокимова, Е. В. Коваленко, М. В. Ложкина В [и др.]. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 32-37.
49. Ощепкова, Е. В. Первые результаты российского регистра ХСН / Е. В. Ощепкова, Н. В. Лазарева, Д. Ф. Салтыкова, С. Н. Терещенко. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 22-28.
50. Павлыш, Е. Ф. Сердечная недостаточность. Современное состояние проблемы: достижения, разочарования, надежды и перспективы / Е. Ф. Павлыш, В. Н. Хирманов, А. В. Павлыш. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 14-19.
51. Петрова, Н. Н. Качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и коморбидными психическими расстройствами / Н. Н. Петрова, Ю. В. Пилевина, А. Н. Шишкин. – Текст : непосредственный // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – Т. 75, № 6. – С. 59-62.
52. Полозова, Э. И. Патогенетические механизмы и особенности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности / Э. И. Полозова, Т. А. Прохорова, Л. Н. Хохлова, А. Ш.

- Сади. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – URL : <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30039> (дата доступа: 21.06.2021).
53. Пономарев, Д. С. Современный взгляд на проблему качества жизни и его оценку у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью / Д. С. Пономарев. – Текст : непосредственный // Вестник российских университетов. Математика. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 357-361.
54. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, Н. Ю. Боровкова [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 10. – С. 39-44.
55. Резник, Е. В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 1): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы) / Е. В. Резник, И. Г. Никитин. – Текст : непосредственный // Архив внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 5-22.
56. Резник, Е. В. Почки как орган-мишень при хронической сердечной недостаточности / Е. В. Резник. – LAP Lambert Academic Publishing, 2011. – 188 с. – Текст : непосредственный.
57. Резник, Е. В. Состояние почечной гемодинамики и функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Елена Владимировна Резник ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2007. – 161 с. – Текст : непосредственный.
58. Резник, Е. В. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (обзор литературы) / Е. В. Резник, Г. Е. Гендлин, В. М. Гущина. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 13-24.

59. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности / J. J. V. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4 (02). – С. 1-68.
60. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. Esc 2013 / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7 (111). – С. 7-79.
61. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов Ж [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8. – С. 7-37.
62. Серов, В. А. Кардиоренальные взаимоотношения у больных с хронической сердечной недостаточностью : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Валерий Анатольевич Серов ; Ульяновский государственный университет. – Ульяновск, 2011. – 284 с. – Текст : непосредственный.
63. Смирнов, А. В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов – Санкт-Петербург : Левша, 2012. – 51 с. – Текст : непосредственный.
64. Смирнова, Е. А. Предикторы неблагоприятного прогноза при хронической сердечной недостаточности / Е. А. Смирнова. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2011. – Т. 19, № 4. – С. 87-92.
65. Соман, О. С. Определение и эпидемиология хронической сердечной недостаточности / О. С. Соман, А. С. Анкудинов, А. Н. Калягин. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 3. – С. 33-37.

66. Сторожаков, Г. И. Болеет сердце – страдают почки: кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности / Г. И. Сторожаков, Г. Е. Гендлин, Е. В. Резник. – Текст : непосредственный // Лечебное дело. – 2009. – № 1. – С 27-36.
67. Тареев, Е. М. Нефриты / Е. М. Тареев. – Москва, 1958. – 667 с. – Текст : непосредственный.
68. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в российской федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 136, № 8. – С. 7-13.
69. Цистатин С как показатель развития сердечно-сосудистых событий при ишемической болезни сердца. / М. М. Геворгян, Н. П. Воронина, Н. В. Гончарова [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 10. – С. 413-416.
70. Шиляева, Н. В. Прогностическое значение миокардиального фиброза и почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Наталия Валериевна Шиляева ; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2019. – 128 с. – Текст : непосредственный.
71. Щекочихин, Д. Ю. Особенности формирования кардиоренального синдрома при декомпенсации хронической сердечной недостаточности (обзор литературы) / Д. Ю. Щекочихин, Н. Л. Козловская, Ф. Ю. Копылов. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 59-64.
72. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special

- contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.]. – Text : direct // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129-2200.
73. 70-year legacy of the Framingham Heart Study / C. Andersson, A. D. Johnson, E. J. Benjamin [et al.]. – Text : direct // *Nature Reviews Cardiology.* – 2019. – Vol. 16. – № 11. – P. 687-698.
74. A Meta-Analysis on the Performance of Cystatin C- versus creatinine-based eGFR equations in predicting vancomycin clearance / N. A. Mohd Tahir, S. Mohd Saffian, F. H. Islahudin [et al.]. – Text : direct // *J Korean Med Sci.* – 2020. – Vol. 35, № 37. – P. 1-17.
75. A modified Cockcroft-Gault formula taking into account the body surface area gives a more accurate estimation of the glomerular filtration rate / G. Rostoker, P. Andrivet, I. Pham [et al.]. – Text : direct // *J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 20, № 5. – P. 576-585.
76. A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure / N. Shah, R. Madanieh, M. Alkan [et al.]. – Text : direct // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* – 2017. – Vol. 11, № 10. – P. 271-278.
77. Abrogation of lectin-like oxidized LDL receptor-1 attenuates acute myocardial ischemia-induced renal dysfunction by modulating systemic and local inflammation / J. Lu, X. Wang, W. Wang [et al.]. – Text : direct // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82, № 4. – P. 436-44.
78. Accelerated renal fibrosis in cardiorenal syndrome is associated with long-term increase in urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels / M. Entin-Meer, J. Ben-Shoshan, S. Maysel-Auslender [et al.]. – Text : direct // *Am J Nephrol.* – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 190-200.
79. Acute cardiorenal syndrome: which diagnostic criterion to use and what is its importance for prognosis? / A. Leite, B. Ferraz, A. Marques [et al.]. – Text : direct // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* – 2020. – Vol. 115. – P. 127-133.
80. Acute Kidney Injury Definition and In-Hospital Mortality in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment

- Elevation Myocardial Infarction / G. Marenzi, N. Cosentino, M. Moltrasio [et al.]. – Text : direct // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5, № 7. – P. 1-8.
81. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy / S. M. Bagshaw, S. Lapinsky, S. Dial [et al.]. – Text : direct // Intensive. Care. Med. – 2009. – Vol. 35, № 5 – P. 871-881.
82. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock – a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study / M. Oppert, C. Engel, F. M. Brunkhorst [et al.]. – Text : direct // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 904-909.
83. Adams, K. F. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) / K. F. Adams. – Text : direct // Am. Heart. J. – 2005. – Vol. 149, № 2. – P. 209-216.
84. AlJaroudi, W. A. Prognostic value of diastolic dysfunction: state of the art review / W. A. AlJaroudi, J. D. Thomas, L. L. Rodriguez, W. A. Jaber. – Text : direct // Cardiol Rev. – 2014. – Vol. 22, № 2. – P. 79-90.
85. Alyamani, M. Resistant Hypertension From Renal Artery Stenosis Leading to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / M. Alyamani, J. Thomas, M. Shanks, G. Y. Oudit. – Text : direct // J Investig Med High Impact Case Rep. – 2018. – Vol. 6. – P. 1-5.
86. An update on diastolic dysfunction / G. M. Lanier, P. Vaishnava, C. E. Kosmas [et al.]. – Text : direct // Cardiol Rev. – 2012. – Vol. 20, № 5. – P. 230-236.
87. Anand, I. S. Cardiorenal syndrome: a cardiologist's perspective of pathophysiology / I. S. Anand. – Text : direct // Clin J Am Soc Nephrol. – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. 1800-1807.
88. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study / R. C. Campbell, S. Sui, G. Filippatos [et al.]. – Text : direct // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 186-193.

89. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism / A. Huerta, B. Lopez, S. Ravassa [et al.]. – Text : direct // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. 130-138.
90. Associations of anemia and renal dysfunction with outcomes among patients hospitalized for acute decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction / K. Kajimoto, N. Sato, T. Keida [et al.]. – Text : direct // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. 1912-1921.
91. Bagla, A. G. Erythropoietin and Cardiovascular System / A. G. Bagla, M. Ickin. – Text : direct // *Balıkesir Health Sciences Journal.* – 2012. – № 1. – P. 148-153.
92. Bagshaw, S. M. Epidemiology of cardiorenal syndromes / S. M. Bagshaw, D. N. Cruz // *Contrib Nephrol.* – 2010. – № 165. – P. 68-82.
93. Benefits of peritoneal ultrafiltration in HFpEF and HFrEF patients / L. Grossekketter, B. Schmack, C. Brockmann [et al.]. – Text : direct // *BMC Nephrol.* – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 1-12.
94. Benoit, S. W. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments / S.W. Benoit, E. A. Ciccio, P. Devarajan. – Text : direct // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2020. – Vol. 20, № 10 – P. 1019-1026.
95. Blood pressure and chronic kidney disease progression in a multi-racial cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / G. S. Bloomfield, S. S. Yi, B. C. Astor [et al.]. – Text : direct // *J Hum Hypertens.* – 2013. – Vol. 27, № 7. – P. 421-426.
96. Bock, J. S. Cardiorenal syndrome: new perspectives / J. S. Bock, S. S. Gottlieb. – Text : direct // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, № 23 – P. 2592-2600.
97. Boerrigter, G. Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm / G. Boerrigter, H. Lapp, J. C. Burnett. – Text : direct // *Handb Exp Pharmacol.* – 2009. – Vol. 191. – P. 485-506.
98. Bozkurt, B. Biomarkers of inflammation in heart failure / B. Bozkurt, D. L. Mann, A. Deswal. – Text : direct // *Heart Fail Rev.* – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 331-341.

99. Bristow, M. R. Treatment of chronic heart failure with beta-adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology / M. R. Bristow. – Text : direct // *Circ Res.* – 2011. – Vol. 109, № 10. – P. 1176-1194.
100. Buargub, M. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome: A retrospective study from a single coronary care unit / M. Buargub, Z. O. Elmokhtar. – Text : direct // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 752-757.
101. Burnett, J. C. Jr. Atrial natriuretic peptide, heart failure and the heart as an endocrine organ / J. C. Jr. Burnett. – Text : direct // *Clin Chem.* – 2019. – Vol. 65, № 12. – P. 1602-1603.
102. Campbell, R. C. Chronic kidney disease and heart failure: Epidemiology and outcomes / R. C. Campbell, A. Ahmed. – Text : direct // *Managing the Kidney when the Heart is Failing* / edited by G. L. Bakris. – New York, 2012. – P. 3-11.
103. Can we prevent or treat renal dysfunction in acute heart failure? / V. Lazzarini, L. Bettari, S. Bugatti [et al.]. – Text : direct // *Heart Fail Rev.* – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 291-303.
104. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction / M. M. Abudiab, M. M. Redfield, V. Melenovsky [et al.]. – Text : direct // *European Journal of Heart Failure.* – 2013. – Vol. 15, № 7. – P. 776-785.
105. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial / A. Nohria, V. Hasselblad, A. Stebbins [et al.]. – Text : direct // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, № 13. – P. 1268-1274.
106. Cardiorenal metabolic syndrome in the african diaspora: rationale for including chronic kidney disease in the metabolic syndrome definition / J. P. Lea, E. L. Greene, S. B. Nicholas [et al.]. – Text : direct // *Ethn Dis.* – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 11-14.

107. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, C. Haapio, A. A. House [et al.]. – Text : direct // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 19. – P. 1527-1539.
108. Cardiorenal syndrome in acute heart failure: revisiting paradigms / J. Nunez, G. Minana, E. Santas [et al.]. – Text : direct // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2015. – Vol. 68, № 5. – P. 426-435.
109. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment / S. S. Soni, C. Ronco, R. Pophale [et al.]. – Text : direct// *Semin Nephrol.* – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. 49-56.
110. Cardiorenal syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature / F. Savira, R. Magaye, D. Liew [et al.]. – Text : direct // *Br J Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177, № 13. – P. 2903-2922.
111. Cardio-renal syndrome: new perspective in diagnostics / P. Iyngkaran, H. Schneider, P. Devarajan [et al.]. – Text : direct // *Semin Nephrol.* – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. 3-17.
112. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management / P. Hatamizadeh, G. C. Fonarow, M. J. Budoff [et al.]. – Text : direct // *Nat Rev Nephrol.* – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 99-111.
113. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker [et al.]. – Text : direct // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 703-711.
114. Chawla, L. S. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome / L. S. Chawla, P. L. Kimmel. – Text : direct // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82, № 5. – P. 516-524.
115. Cheng, H. Prevention and Treatment of Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury / H. Cheng, J. Sun, F. Ji, H. Liu. – Text : direct // *Journal of anesthesia and perioperative medicine.* – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 42-51.
116. Christopher, A. P. The role of left atrial function in diastolic heart failure / P. A. Christopher, J. K. Sandor. – Text : direct // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2009. – Vol. 2, № 1. – P. 6-9.

117. Chronic kidney disease and cardiovascular complications / L. Di Lullo, A. House, A. Gorini [et al.]. – Text : direct // Heart Fail Rev. – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 259-272.
118. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the cardiovascular research network PRESERVE study / D. H. Smith, M. L. Thorp, J. H. Gurwitz [et al.]. – Text : direct // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 333-342.
119. Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan: Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARECARD) / S. Hamaguchi, M. Tsuchihashi-Makaya, S. Kinugawa [et al.]. – Text : direct // Circ. J. – 2009. – Vol. 73, № 8. – P. 1442-1447.
120. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure--impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis / C. Bruch, M. Rothenburge, M. Gotzman [et al.]. – Text : direct // Int J Cardiol. – 2007. – Vol. 118, № 3. – P. 375-380.
121. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 / P. A. McCullough, S. Li, C. T. Jurkovitz [et al.]. – Text : direct // Am. J. Kidney Dis. – 2008. – Vol. 51, № 4. – P. 38-45.
122. Clinical characteristics and prognosis of heart failure in elderly patients / L. Martínez-Braña, L. Mateo-Mosquera, M. Bermúdez-Ramos [et al.]. – Text : direct // Revista Portuguesa de Cardiologia. – 2015. – Vol. 34, № 7-8. – P. 457-463.
123. Clinical correlates and heritability of cystatin C (from the Framingham Offspring Study) / N. I. Parikh, S. J. Hwang, Q. Yang [et al.]. – Text : direct // Am J Cardiol. – 2008. – Vol. 102, № 9. – P. 1194-1198.

124. Coca, S. G. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review / S. G. Coca, R. Yalavarthy, J. Concato, C. R. Parikh. – Text : direct // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73, № 9 – P. 1008-1016.
125. Colombo, P. C. Acute heart failure as «acute endothelitis»-Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction / P. C. Colombo, D. Onat, H. N. Sabbah. – Text : direct // *Eur J Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 170-175.
126. Community burden and prognostic impact of reduced kidney function among patients hospitalized with acute decompensated heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Community Surveillance / K. Matsushita, L. Kwak, N. Hyun [et al.]. – Text : direct // *PLOS ONE.* – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. 1-12.
127. Comparing the association of GFR estimated by the CKD-EPI and MDRD study equations and mortality: the third national health and nutrition examination survey (NHANES III) / T. Shafi, K. Matsushita, E. Selvin [et al.]. – Text : direct // *BMC Nephrol.* – 2012. – Vol. 13, № 42. – P. 1-10.
128. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes / A. Schwandt, M. Denking, P. Fasching [et al.]. – Text : direct // *J Diabetes Complications.* – 2017. – Vol. 31, № 9. – P. 1376-1383.
129. Coresh, J. Chronic kidney disease is common: What do we do next? / J. Coresh, L. Stevens, A. Levey. – Text : direct // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 8. – P. 1122-1125.
130. Coronary Sinus Neuropeptide Y Levels and Adverse Outcomes in Patients With Stable Chronic Heart Failure / O A. Ajijola, N. A. Chatterjee, M. J. Gonzales J[et al.]. – Text : direct // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, № 3. – P. 318-325.
131. Creatinine- versus cystatin C-based renal function assessment in the Northern Manhattan Study / S. A. Husain, J. Z. Willey, Y. Park Moon [et al.]. – Text : direct // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. 1-14.

132. Cystatin C increases in cardiac injury: a role of extracellular matrix protein modulation / X. Lifang, J. Terrand, X. Beibei [et al.]. – Text : direct // *Cardiovasc Res.* – 2010. – Vol. 87, № 4. – P. 628-635.
133. Cystatin C, a Controversial Biomarker in Hypothyroid Patients under Levothyroxine Therapy: THYRenal, a Pilot Cohort Observational Study / M. Greco, D. Foti, A. Aversa [et al.]. – Text : direct // *Journal of clinical medicine.* – 2020. – Vol. 9. – P. 1-10.
134. Davison, B. Why is heart failure so important in the 21st century? / B. Davison, G. Cotter. – Text : direct // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17, № 2. – P. 122-124.
135. Despres, J. P. Abdominal obesity and metabolic syndrome / J. P. Despres, I. Lemieux. – Text : direct // *Nature.* – 2006. – Vol. 7121, № 444. – P. 881-887.
136. Devarajan, P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney Injury / P. Devarajan. – Text : direct // *Expert Opin Med Diagn.* – 2008. – Vol. 2, № 4. – P. 387-398.
137. Differences in kidney function and incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis / B. Kestenbaum, K. D. Rudser, I. H de Boer [et al.]. – Text : direct // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 501-508.
138. Discrepant glomerular filtration rate trends from creatinine and cystatin C in patients with chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD cohort / E. Kang, S. S. Han, J. Kim [et al.]. – Text : direct // *BMC Nephrol.* – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 1-9.
139. Duijl, van T. T. Kidney Injury Biomarkers in an Academic Hospital Setting: Where Are We Now? / T. T. van Duijl, L. R. Ruhaak, J. W. de Fijter, C. M. Cobbaert. – Text : direct // *Clin Biochem Rev.* – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 79-97.
140. Duni, A. Chronic kidney disease and disproportionately increased cardiovascular damage: does oxidative stress explain the burden? / A. Duni, V. Liakopoulos, K. P. Rapsomanikis, E. Dounousi. – Text : direct // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – № 4. – P. 1-15.

141. Dying to know: prognosis communication in heart failure / C. E. Cavanagh, L. Rosman, E. S. Spatz [et al.] . – Text : direct // ESC Heart Fail. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 3452-3463.
142. Early renal failure as a cardiovascular disease: Focus on lipoprotein(a) and prothrombotic state / C. Catena, G. Colussi, F. Nait [et al.]. – Text : direct // World J Nephrol. – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 374-378.
143. Effect of cardiac rehabilitation on the renal function in chronic kidney disease – Analysis using serum cystatin-C based glomerular filtration rate / T. Hama, K. Oikawa, A. Ushijima [et al.]. – Text : direct // Int J Cardiol Heart Vasc. – 2020. – Vol. 19. – P. 27-33.
144. Effects of CST3 Gene G73A Polymorphism on Cystatin C in a Prospective Multiethnic Cohort Study / N. A. Mohd Tahir, S. Mohd Saffian, F. H. Islahudin [et al.]. – Text : direct // Nephron. – 2020. – Vol. 144, № 4. – P. 204-212.
145. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? / W. Mullens, Z. Abrahams, H.N. Skouri [et al.]. – Text : direct // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 300-306.
146. Elevated plasma sRAGE and IGFBP7 in heart failure decrease after heart transplantation in association with haemodynamic / A. Ahmed, S. Ahmed, M. Arvidsson [et al.]. – Text : direct // ESC Heart Failure. – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. 1-14.
147. Emerging microRNA biomarkers for acute kidney injury in acute decompensated heart failure / E. M. Templeton, V. A. Cameron, J. W. Pickering [et al.]. – Text : electronic // Heart Fail Rev. – 2020. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-020-09928-w#citeas> (access date: 24.06.2021).
148. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, M. Lainscak, P. M. Seferovic .

- [et al.]. – Text : direct // Eur J Heart Fail. – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 1574-1585.
149. ESC 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [Text] / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.]. – Text : direct // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129-2200.
150. Estimated GFR: time for a critical appraisal / E. Porrini, P. Ruggenenti, S. Luis-Lima [et al.]. – Text : direct // Nat Rev Nephrol. – 2019. – Vol. 15, № 3. – P. 177-190.
151. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: The future rise of heart failure / L. Bonneux, J. J. Barendregt, K. Meeter, [et al.]. – Text : direct // Am J Public Health. – 1994. – Vol. 84, № 1. – P. 20-28.
152. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C / L. A. Inker, C. H. Schmid, H. Tighiouart [et al.]. – Text : direct // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 367, № 1. – P. 20-29.
153. Evidence of Mild Liver Dysfunction Identifies Stable Heart Failure Outpatients with Reversible Renal Dysfunction / M. A. Brisco, S. J. Cheng, O. Laur [et al.]. – Text : direct // Cardiorenal Med. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 229-236.
154. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction / B. A. Borlaug, R. A. Nishimura, P. Sorajja [et al.]. – Text : direct // Circulation: Heart Failure. – 2010. – Vol. 3, № 5. – P. 588-595.
155. Feature and impact of guideline-directed medication prescriptions for heart failure with reduced ejection fraction accompanied by chronic kidney disease / Y. L. Chen, C. L. Hang, C. H. Su [et al.]. – Text : direct // Int J Med Sci. – 2021. – Vol. 18, № 12. – P. 2570-2580.
156. Filippatos, G. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating / G. Filippatos, J. T. Parissis. – Text : direct // Eur J Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 467-471.

157. Fonarow, G. C. For the OPTIMIZE-HF investigators and hospitals. Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure / G. C. Fonarow, W. G. Stough, W. T. Abraham. – Text : direct // *Am Coll Cardiol. J.* – 2007. – Vol. 50, № 8. – P. 768-777.
158. Fonseca, C. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal / C. Fonseca, D. Brás, I. Araújo, F. Ceia. – Text : direct // *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* – 2018. – Vol. 37, № 2. – P. 97-104.
159. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association / P. A. Heidenreich, N. M. Albert, L. A. Allen [et al.]. – Text : direct // *Circulation: Heart Failure.* – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 606-619.
160. Genetic polymorphisms of Interleukin-18 are not associated with allograft function in kidney transplant recipients / W. G. do Nascimento, D. A. Cilião, J. Genre [et al.]. – Text : direct // *Genet Mol Biol.* – 2014. – Vol. 37, № 2. – P. 343-349.
161. Giam, B. Role of renal oxidative stress in the pathogenesis of the cardiorenal syndrome / B. Giam, D. M. Kaye, N. W. Rajapaksa. – Text : direct // *Heart Lung Circ.* – 2016. – Vol. 25, № 8. – P. 874-880.
162. Glomerular filtration rate determination by creatinine and cystatin-C in patients with acute pyelonephritis / H. Sorkhi, R. Behzadi, N. Joghtaei [et al.]. – Text : direct // *Caspian J Intern Med.* – 2018. – Vol. 9, № 3. – P. 290-295.
163. Goldsmith, S. R. Neurohormonal imbalance: a neglected problem-and potential therapeutic target-in acute heart failure / S. R. Goldsmith, B. A. Bart, A. I. L. Pin A. – Text : direct // *Curr Probl Cardiol.* – 2018. – Vol. 43, № 7. – P. 294-304.
164. Graffagnino, J. Home Therapies in Advanced Heart Failure: Inotropes and Diuretics / J. Graffagnino, L. Avant, B. Calkins, K. Swetz. – Text : direct // *Current Heart Failure Reports.* – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 1-10.

165. Griffin, B. R. Current status of novel biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: a historical perspective / B. R. Griffin, K. M. Gist, S. Faube. – Text : direct // *J Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 415-424.
166. Grodin, J. L. Hemodynamically, the kidney is at the heart of cardiorenal syndrome / J. L. Grodin. – Text : direct // *Cleve Clin J Med.* – 2018. – Vol. 85, № 3. – P. 240-242.
167. Guieu, R. Adenosine and the Cardiovascular System: The Good and the Bad / R. Guieu, J. C. Deharo, B. Maille [et al.]. – Text : direct // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 1-22.
168. Hart, L. A. Methods of estimating kidney function for drug dosing in special populations / L. A. Hart, G. D. Anderson. – Text : direct // *Clin Pharmacokinet.* – 2018. – Vol. 57, № 8. – P. 943-976.
169. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management / J. C. Schefold, G. Filippatos, G. Hasenfuss [et al.]. – Text : direct // *Nat Rev Nephrol.* – 2016. – Vol. 12, № 10. – P. 610-623.
170. Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes / E. O'Meara, J. L. Rouleau, M. White [et al.]. – Text : direct // *Circ Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7, № 5. – P. 773-781.
171. HFpEF without elevated right ventricular systolic pressure is a favorable prognostic indicator in patients with IPF requiring hospitalization for heart failure / R. Yamazaki, O. Nishiyama, K. Yoshikawa [et al.]. – Text : direct // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 1-11.
172. Hoek, F. J. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate / F. J. Hoek, F. A. Kemperman, R. T. Krediet. – Text : direct // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – Vol. 18, № 10. – P. 1798-1799.
173. House, A. A. Cardiorenal syndrome: introduction / A. A. House. – Text : direct // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. 2024-2031.

174. Impact of blood urea and serum creatinine level on ejection fraction in acute myocardial infarction patient / S. Singh, M. Bajpai, S. Tiwari [et al.]. – Text : direct // Indian Journal of Basic and Applied Medical Research. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 225-231.
175. Impact of mild to moderate renal dysfunction on left ventricular relaxation function and prognosis in ambulatory patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / K. Ohshima, A. Hirashiki, X. W. Cheng [et al.]. – Text : direct // Int Heart J. – 2011. – Vol. 52, № 6. – P. 366-371.
176. Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure / W. H. Tang, F. Van Lente, K. Shrestha [et al.]. – Text : direct // J Card Fail. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 394-399.
177. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure / W. Mullens, Z. Abrahams, G. S. Francis [et al.]. – Text : direct // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53, № 7. – P. 589-596.
178. Incidence, Risk Factors and Short Term Outcome of Acute Kidney Injury among Patients with Acute Coronary Syndrome / H. Kabir, M. Alam, A. Khanam [et al.]. – Text : direct // Journal of Biosciences and Medicines. – 2020. – Vol. 8. – P. 177-188.
179. Independent associations of urinary albumin-to-creatinine ratio and serum cystatin C with carotid intima-media thickness in community-living Taiwanese adults / C. S. Liu, C. I. Li, Y. C. Guo [et al.]. – Text : direct // BMC Nephrol. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 1-10.
180. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome / P. C. Colombo, A. Ganda, J. Lin [et al.]. – Text : direct // Heart Fail Rev. – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 177-190.
181. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2) / B. W. van Tassell, L. F. Buckley, S. Carbone [et al.]. – Text : direct // Clin Cardiol. – 2017. – Vol. 40, Iss. 9. – P. 626-632.

182. Investigating the effect of curcumin supplement consumption on systematic inflammation in hemodialysis patients / M. Kabodan, A. Kooshki, M. Rad [et al.]. – Text : direct // International journal of Life Science and Pharma Research. – 2018. – Vol. 8, № 4. – P. 39-47.
183. Is the chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation useful for glomerular filtration rate estimation in the elderly / X. Liu, H. Ma, H. Huang [et al.]. – Text : direct // Clin Interv Aging. – 2013. – № 8. – P. 1387-1391.
184. Ivanovski, N. Chronic kidney disease in the developing countries! Are we really so different? / N. Ivanovski. – Text : direct // Ann Afr Med. – 2012. – Vol. 11, № 2. – P. 121.
185. Kałużna-Oleksy, M. The Clinical Problem: Heart Failure Syndromes and their Epidemiology / M. Kałużna-Oleksy, E. Jankowska. – Text : direct // International Cardiovascular Forum Journal. – 2019. – Vol. 17. – P. 6-9.
186. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. National kidney foundation / KDOQI. – Text : direct // Am. J. Kidney Dis. – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 12-154.
187. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / A. Levin, P. E. Stevens, R. W. Bilous [et al.]. – Text : direct // Kidney inter., Suppl. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1-150.
188. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocyte phenotype on epithelial cells / T. Ichimura, E. J. Asseldonk, B. D. Humphreys [et al.]. – Text : direct // J Clin Invest. – 2008. – Vol. 118, № 5. – P. 1657-1668.
189. Kidney measures with diabetes and hypertension on cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / N. Alexander, K. Matsushita, Y. Sang [et al.]. – Text : direct // Am J Nephrol. – 2015. – Vol. 41, № 4-5. – P. 409-417.

190. Konukoglu, D. Biomarkers for acute kidney injury / D. Konukoglu. – Text : direct // *Int J Med Biochem.* – 2018. – Vol. 1, № 2. – P. 80-87.
191. Krześciński, P. Haemodynamic Effects of Anaemia in Patients with Acute Decompensated Heart Failure / P. Krześciński, A. Galas, G. Gielerak, B. Uziębło-Życzkowska. – Text : direct // *Cardiol Res Pract.* – 2020. – № 1. – P. 1-9.
192. Kumar, U. Cardiorenal syndrome: pathophysiology / U. Kumar, N. Wettersten, P. S. Garimella. – Text : direct // *Cardiol Clin.* – 2019. – Vol. 37, № 3. – P. 251-265.
193. Lee, H. S. Paracrine role for TGF- $\beta$ -induced CTGF and VEGF in mesangial matrix expansion in progressive glomerular disease / H. S. Lee. – Text : direct // *Histol Histopathol.* – 2012. – Vol. 27, № 9. – P. 1131-1141.
194. Leto, G. The potential of cystatin C as a predictive biomarker in breast cancer / G. Leto, M. V. Sepporta // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2020. – Vol. 20, № 12. – P. 1049-1056.
195. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure / S. Chun, J. V. Tu, H. C. Wijeyesundera [et al.]. – Text : direct // *Circulation: Heart Failure.* – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 414-421.
196. Lim, A. I. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of the epithelial cells / A. I. Lim, S. C. Tanq, K. N. Lai, J. C. Leung. – Text : direct // *J Cell Physiol.* – 2013. – Vol. 228, № 5. – P. 917-924.
197. Lobato, G. R. Performance of urinary kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase to predict chronic kidney disease progression and adverse outcomes / G. R. Lobato, M. R. Lobato, F. S. Thomé, F. V. Veronese. – Text : direct // *Braz J Med Biol Res.* – 2017. – Vol. 50, № 5. – P. 1-10.
198. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review / V. Askoxylakis, C. Thieke, S. T. Pleger [et al.]. – Text : direct // *BMC Cancer.* – 2010. – № 10. – P. 105.
199. López-Sendón, J. The heart failure epidemic / J. López-Sendón. – Text : direct // *Medicographia.* – 2011. – Vol. 33, № 4. – P. 363-369.

200. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction / L. van Heerebeek, N. Hamdani, I. Falcão-Pires [et al.]. – Text : direct // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, № 7. – P. 830-839.
201. Luis-Lima, S. An overview of errors and flaws of estimated GFR versus true GFR in patients with diabetes mellitus / S. Luis-Lima, E. Porrini. – Text : direct // *Nephron*. – 2017. – Vol. 136, № 4. – P. 287-291.
202. Madduma Hewage, S. Inhibition of Inflammatory Cytokine Expression Prevents High-Fat Diet-Induced Kidney Injury: Role of Lingonberry Supplementation / S. Madduma Hewage, S. Prashar, S. C. Debnath, K. O, Y. L. Siow // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 7, № 80. – P. 1-13.
203. McClellan, W. M. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease / W. M. McClellan, R. D. Langston, R. Presley. – Text : direct // *J Am Soc Nephrol*. – 2004. – Vol. 15, № 7. – P. 1912-1919.
204. Measuring GFR: a systematic review / I. Soveri, U. B. Berg, J. Björk [et al.]. – Text : direct // *Am J Kidney Dis*. – 2014. – Vol. 64, № 3. – P. 411-424.
205. Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Patients With Chronic Kidney Disease: A Process Related to Accelerated Senescence / J. Carracedo, M. Alique, C. Vida [et al.]. – Text : direct // *Front Cell Dev Biol*. – 2020. – Vol. 8, № 185. – P. 1-14.
206. Melnikov, V. Y. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury / V. Y. Melnikov, B. A. Molitoris. – Text : direct // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. – 2008. – Vol. 19, № 4. – P.537-544.
207. Miyauchi, T. Endothelin and the heart in health and diseases / T. Miyauchi, S. Sakai. – Text : direct // *Peptides*. – 2019. – Vol. 111. – P. 77-88.
208. Mode of presentation and mortality amongst patients hospitalized with heart failure? A report from the First Euro Heart Failure Survey / A. Shoaib, M. Farag, J. Nolan [et al.]. – Text : direct // *Clin Res Cardiol*. – 2019. – Vol. 108, № 5. – P. 510-519.

209. Mohmand, H. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome / H. Mohmand, S. Goldfarb. – Text : direct // *J Am Soc Nephrol.* – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 615-621.
210. Myocardial infarction impairs renal function, induces renal interstitial fibrosis, and increases renal KIM-1 expression: implications for cardiorenal syndrome / S. Lekawanvijit, A. R. Kompa, Y. Zhang [et al.]. – Text : direct // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2012. – Vol. 302, № 9. – P. 1884-1893.
211. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction / C. Franssen, S. Chen, A. Unger [et al.]. – Text : direct // *JACC Heart Fail.* – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 312-324.
212. N-acety-b-D-glucosaminidase: A potential biomarker for early detection of acute kidney injury in acute chest pain / M. Kaufmann, M. Schlossbauer, U. Hubauer [et al.]. – Text : direct // *Nephrology (Carlton).* – 2020. – Vol. 25, № 2. – P. 135-143.
213. Nhat, M. G. Renal kinetics in acute heart failure / M. G. Nhat, H. N. Hai, C. Ngoc-Hoa. – Text : direct // *Open Heart.* – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 1-7.
214. Owan, T. E. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T. E. Owan, D. O. Hodge, R. M. Herges. – Text : direct // *N Engl J Med.* – 2006. – № 7. – P. 251-259.
215. Oxidative stress in chronic kidney disease / K. Daenen, A. Andries, D. Mekahli [et al.]. – Text : direct // *Pediatr Nephrol.* – 2019. – Vol. 34, № 6. – P. 975-991.
216. Packard, R. R. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction / R. R. Packard, P. Libby // *Clin Chem.* – 2008. – Vol. 54, № 1. – P. 24-38.
217. Palazzuoli, A. Kidney disease in heart failure: the importance of novel biomarkers for type 1 cardio-renal syndrome detection / A. Palazzuoli, P. A. McCullough, C. Ronco, R. Nuti. – Text : direct // *Intern Emerg Med.* – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. 543-554.

218. Panico, C. Unmet needs in the pathogenesis and treatment of cardiovascular comorbidities in chronic inflammatory diseases / C. Panico, G. Condorelli. – Text : direct // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 55, № 3. – P. 254-270.
219. Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: is there a role for oxidative stress? / S. Rubattu, S. Mennuni, M. Testa [et al.]. – Text : direct // *Int J Mol Sci.* – 2013. – Vol. 14, № 11. – P. 23011-23032.
220. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / D. N. Cruz, K. M. Schmidt-Ott, G. Vescovo [et al.]. – Text : direct // *Contrib Nephrol.* – 2013. – № 182. – P. 117-136.
221. Patients with moderate chronic kidney disease without heart disease have reduced coronary flow velocity reserve / P. Kashioulis, C. W. Guron, M. K. Svensson [et al.]. – Text : direct // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7, № 5. – P. 2797-2806.
222. Paulus, W. J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W. J. Paulus, C. Tschope. – Text : direct // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 263-271.
223. Pfeffer, M. A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective / M. A. Pfeffer, A. M. Shah, B. A. Borlaug. – Text : direct // *Circ Res.* – 2019. – Vol. 124, № 11. – P. 1598-1617.
224. Polonsky, T. Alterations in kidney function associated with heart failure / T. Polonsky, G. Bakris. – Text : direct // *Heart Failure: a Companion to Braunwald's Heart Disease* / G. M. Felker, D. Mann. – 2019. – P. 214-221.
225. Portoles, P. J. Cardiorenal syndrome / P. J. Portoles, B. X. Cuevas. – Text : direct // *Nefrologia.* – 2008. – Vol. 28 (Suppl. 3). – P. 29-32.
226. Prediction of individual probabilities of livebirth and multiple birth events following in vitro fertilization (IVF): a new outcomes counselling tool for IVF

- providers and patients using HFEA metrics / C. A. Jones, A. L. Christensen, H. Salihu [et al.]. – Text : direct // *J Exp Clin Assist Reprod.* – 2011. – № 8. – P. 3.
227. Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure / Y. Amsalem, M. Garty, R. Schwartz [et al.]. – Text : direct // *European heart journal.* – 2008. – Vol. 29, № 8. – P. 1029-1036.
228. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion / E. E. S. van Riet, A. W. Hoes, A. Limburg [et al.]. – Text : direct // *Eur J Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16, № 7. – P. 772-777.
229. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease / K. Dimopoulos, G. P. Diller, E. Koltsida [et al.]. – Text : direct // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – № 18. – P. 2320-2328.
230. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study / C. Tribouilloy, D. Rusinaru, H. Mahjoub [et al.]. – Text : direct // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 339–347.
231. Prognostic importance of chronic kidney disease in Japanese patients with chronic heart failure / N. Shiba, M. Matsuki, J. Takahashi [et al.]. – Text : direct // *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society.* – 2008. – Vol. 72, № 2. – P. 173-178.
232. Prognostic value of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction and its association with increased inflammatory state / U. Kocabas, H. Altay, F. Ozkalayci [et al.]. – Text : direct // *International Journal of the Cardiovascular Academy.* – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 157.
233. Queiroz, de T. M. ADAM17-Mediated Shedding of Inflammatory Cytokines in Hypertension / T. M. de Queiroz, N. Lakkappa, E. Lazartigue. – Text : direct // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11, № 1154. – P. 1-10.
234. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V.

- Mor-Avi [et al.]. – Text : direct // J Am SocEchocardiogr. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1-39.
235. Relationship of changes in cystatin-c with serum creatinine and estimated glomerular filtration rate in kidney transplantation / A. Gompou, D. Perrea, T. Karatzas [et al.]. – Text : direct // Transplant Proc. – 2015. – Vol. 47, № 6. – P. 1662-1674.
236. Remuzzi estimated GFR: time for a critical appraisal / E. Porrini, P. Ruggenti, S. Luis-Lima [et al.]. – Text : direct // GNat Rev Nephrol. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 177-190.
237. Remuzzi, G. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis / G. Remuzzi, D. Cattaneo, N. Perico. – Text : direct // J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 1459-62.
238. Renal dysfunction in acute heart failure: epidemiology, mechanisms and assessment / V. Carubelli, M. Metra, C. Lombardi [et al.]. – Text : direct // Heart Fail Rev. – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 271-282.
239. Renal neurohormonal regulation in heart failure decompensation / S. Jönsson, M. B. Agic, F. Narfström [et al.]. – Text : direct // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2014. – Vol. 307, № 5. – P. 493-497.
240. Roger, V. L. Heart Failure Epidemic. It's Complicated... / V. L. Roger. – Text : direct // Circulation. – 2018. – Vol. 138, № 1. – P. 25-28.
241. Ronco, C. A. Call to Action to Develop Integrated Curricula in Cardiorenal Medicine / C. Ronco, F. Ronco, P. A. McCullough. – Text : direct // Blood Purif. – 2017. – Vol. 44, № 4. – P. 251-259.
242. Ronco, C. Biomarkers in cardiorenal syndromes (Rassegna) / C. Ronco, D. N. Cruz. – Text : direct // Altri Contributi LigandAssay. – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 340-349.
243. Ronco, C. Cardiorenal syndromes in critical care / C. Ronco, R. Bellomo, P. A. McCullough. – Text : direct // Contrib. Nephrol. – 2010. – Vol. 165. – P. 112-128.

244. Ronco, C. NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury / C. Ronco // *Int J Artif Organs*. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 199-200.
245. Rushton, C. A. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: A systematic review and meta-analysis / C. A. Rushton, D. K. Satchithananda, P. W. Jones, U. T. Kadam. – Text : direct // *Int J Cardiol*. – 2015. – № 196. – P. 98-106.
246. Rushton, C. A. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: A systematic review and meta-analysis / C. A. Rushton, D. K. Satchithananda, P. W. Jones, U. T. Kadam. – Text : direct // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – № 196. – P. 98-106.
247. Rysz, J. Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases / J. Rysz, B. Franczyk, J. Ławiński, A. Gluba. – Text : direct // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9. – P. 1-24.
248. Salivary Cystatin C as a Biochemical Marker for Chronic Renal Failure / A. Salih Alsamara, S. Alsamara, A. Husain [et al.]. – Text : direct // *Eurasian Journal of Analytical Chemistry*. – 2018. – Vol. 13, № 5. – P. 1-8.
249. Setoguchi, S. Hospitalizations in patients with heart failure: who and why / S. Setoguchi, L.W. Stevenson // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 54. – № 18. – P. 1703-1705. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.015.
250. Sheira, G. Urinary biomarker N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase can predict severity of renal damage in diabetic nephropathy. / G. Sheira, N. Noreldin, A. Tamer, M. Attia. – Text : direct // *Journal of diabetes and metabolic disorders*. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 1-5.
251. Soni, S. Cardiorenal syndrome: biomarkers linking kidney damage with heart failure / S. Soni, Y. Fahuan, C. Ronco, D. N. Cruz. – Text : direct // *Biomarkers Med*. – 2009. – Vol. 3, № 5. – P. 549-560.
252. Stevens, L. A. Measured GRF as a confirmatory test for estimated GRF / L. A. Stevens, A. S. Levey. – Text : direct // *J. Am. Soc. Nephrol*. – 2009. – Vol. 20, № 11. – P. 2305-2313.

253. Study of cardiovascular health outcomes in the era of claims data: The Cardiovascular Health Study / B. M. Psaty, J. A. Delaney, A. M. Arnold [et al.]. – Text : direct // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133, № 2. – P. 156-164.
254. Surveillance and ascertainment of cardiovascular events. The Cardiovascular Health Study / D. G. Ives, A. L. Fitzpatrick, D .E. Bild [et al.]. – Text : direct // *Ann Epidemiol*. – 1995. – Vol. 5, № 4. – P. 278-285.
255. Survival rate and predictors of mortality in patients hospitalised with heart failure: a cohort study on the data of Persian registry of cardiovascular disease (PROVE) / M. Givi, D. Shafie, F. Nouri [et al.]. – Text : direct // *Postgraduate Medical Journal* – 2018 – Vol. 94 – P. 318- 324.
256. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure / B. Braam, W. A. Cupples, J. A. Joles [et al.]. – Text : direct // *Heart Fail Rev*. – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 161-75.
257. Tabucanon, T. Right Heart Failure and Cardiorenal Syndrome / T. Tabucanon, W. H. W. Tan. – Text : direct // *Cardiol Clin*. – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 185-202.
258. Taglieri, N. Cystatin C and cardiovascular risk / N. Taglieri, W. Koenig, C. Kaski. – Text : direct // *Clin. Chem*. – 2009. – Vol. 55, № 11. – P. 1932–1943.
259. Target organ cross talk in cardiorenal syndrome: animal models / L. G. Bongartz, B. Braam, C. A. Gaillard [et al.]. – Text : direct // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2012. – Vol. 303, № 9. – P. 1253-1263.
260. Tersalvi, G. impact of sacubitril-valsartan on markers of glomerular function / G. Tersalvi, J. Dauw, P. Martens, W. Mullens. – Text : direct // *Curr Heart Fail Rep*. – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. 145-152.
261. The hospitalization burden and post-hospitalization mortality risk in heart failure with preserved ejection fraction / P.E. Carson, I.S. Anand, S. Win, [et al.]. – Text : direct // *JACC: Heart Failure*. – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 429–441.
262. The NGAL reporter mouse detects the response of the kidney injury in real time / N. Paragas, A. Qiu, Q. Zhang [et al.]. – Text : direct // *Nature Medicine*. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 216-222.

263. The predictive value of s-cystatin C for mortality after coronary artery bypass surgery / A. Dardashti, S. Nozohoor, L. Algotsson [et al.]. – Text : direct // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2016. – Vol. 152, № 1. – P. 139-146.
264. Thomas, P. The role of the kidney and the sympathetic nervous system in hypertension / P. Thomas, I. Dasgupta. – Text : direct // *Pediatr Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 549-560.
265. Thomas, S. G. Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity clearance: established cardiovascular disease / S. G. Thomas, J. M. Goodman, J. F. Burr. – Text : direct // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.* – 2011. – № 36. – P. 190-213.
266. Tschope, C. doppler echocardiography yields dubious estimates of left ventricular diastolic pressures / C. Tschope, W. J. Paulus. – Text : direct // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, № 9. – P. 810-820.
267. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure / K. Damman, S. Masson, H. L. Hillege [et al.]. – Text : direct // *JACC Heart Fail.* – 2013. – Vol. 1, № 5. – P. 417-425.
268. Tung, Y. C. Combined biomarker analysis for risk of acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Y. C. Tung, C. H. Chang, Y. C. Chen, P. H. Chu. – Text : direct // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. 1-15.
269. Ul Haq, M. A. Heart failure with preserved ejection fraction: an insight into its prevalence, predictors, and implications of early detection / M. A. Ul Haq, C. Wong, D. L. Hare. – Text : direct // *Rev Cardiovasc Med.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 20-27.
270. Unraveling cardiovascular risk in renal patients: a new take on old tale / M. Provenzano, G. Coppolino, L. De Nicola [et al.]. – Text : direct // *Front Cell Dev Biol.* – 2019. – Vol. 7, № 314. – P. 1-14.
271. Urinary excretion of liver type fatty acid-binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage / T. Yokoyama, A. Kamijo-Ikemori, T.

- Sugaya [et al.]. – Text : direct // Am J Pathol. – 2009. – Vol. 174, № 6. – P. 2096-2106.
272. Urinary kidney injury molecule-1 is reflect to pathologic involvement in IgA nephropathy with normotension, normal renal function and mild proteinuria / P. C. Xu, L. Wei, W. Y. Shang [et al.]. – Text : electronic // BMC Nephrol. – 2014. – Vol. 15. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24998891/> (access date: 24.06.2021).
273. Urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) activity in the early detection of diabetic nephropathy / Ali M. Sharifi, B. Zare, M. Keshavarz [et al.]. – Text : direct // International Journal of Diabetes in Developing Countries. – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 1-6.
274. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflects damage to glomeruli, proximal tubules and distal nephrons / T. Kuwabara, K. Mori, M. Mukoyama [et al.]. – Text : direct // Kidney Int. – 2009. – Vol. 75, № 3. – P. 285-294.
275. Urushihara, M. Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of renal disease / M. Urushihara, S. Kagam. – Text : direct // Pediatr Nephrol. – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 1471-1479.
276. Use of the Living with Heart Failure Questionnaire to ascertain patients` perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death / T. S. Rector, L. K. Tschumperline, S. H. Kubo [et al.]. – Text : direct // J. Cardiol. Fail. – 1995. – Vol. 1, № 3. – P. 201-206.
277. Vallon, V. Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure / V. Vallon, C. Miracle, S. Thomson. – Text : direct // Eur J Heart Fail. – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 176-187.
278. Vecchis, de R. Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management / R. de Vecchis, C. Baldi. – Text : direct // Ther Clin Risk Manag. – 2014. – Vol. 10. – P. 949-961.

279. Wadei, H. M. The role of the kidney in regulating arterial blood pressure / H. M. Wadei, S. C. Textor. – Text : direct // *Nat Rev Nephrol.* – 2012. – Vol. 8, № 10. – P. 602-609.
280. Xu, B. Brain mechanisms of sympathetic activation in heart failure: Roles of the renin-angiotensin system, nitric oxide and pro-inflammatory cytokines (Review) / B. Xu, H. Li. – Text : direct // *Mol Med Rep.* – 2015. – Vol. 12, № 6. – P. 7823-7829.
281. Yang, X. S. Advances in diastolic heart failure / X. S. Yang, J. P. Sun. – Text : direct // *World J Cardiol.* – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 58-63.
282. Yasuda, K. Interleukin-18 in Health and Disease / K. Yasuda, K. Nakanishi, H. Tsutsui. – Text : direct // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 649.
283. Yogasundaram, H. Cardiorenal Syndrome and Heart Failure-Challenges and Opportunities / H. Yogasundaram, M. C. Chappell, B. Braam, G. Y. Oudit. – Text : direct // *Can J Cardiol.* – 2019. – Vol. 35, № 9. – P. 1208-1219.
284. Young, B. Hecpidin for clinicians / B. Young, J. Zaritsky. – Text : direct // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 8. – P. 1384-1387.
285. Zaya, M. Predictors of re-hospitalization in patients with chronic heart failure / M. Zaya, A. Phan, E. R. Schwarz. – Text : direct // *World J Cardiol.* – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 23-30.
286. Zhang, Z. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERK MAPK signaling pathway / Z. Zhang, C. X. Cai. – Text : direct // *Mol Cell Biophem.* – 2016. – Vol. 416, № 1-2. – P. 109-116.
287. Zhuo, J. L. Proximal nephron / J. L. Zhuo, X. C. Li. – Text : direct // *Compr Physiol.* – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 1079-1123.
288. Zununi Vahed, S. Rein cardiaque: Historical Notes on Cardiorenal Syndrome / S. Zununi Vahed, M. Ardalan, C. Ronco. – Text : direct // *Cardiorenal Med.* – 2019. – Vol. 9, № 6. – P. 337-340.