

Е.В. Резник*, И.Г. Никитин

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КАК ЭТАП КАРДИОРЕНАЛЬНОГО КОНТИНУУМА (ЧАСТЬ I): ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

E.V. Reznik*, I.G. Nikitin

Internal Disease № 2 Department of the Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AS A STAGE OF THE CARDIORENAL CONTINUUM (PART I): DEFINITION, CLASSIFICATION, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, EPIDEMIOLOGY

Резюме

Сочетание сердечной недостаточности и почечной недостаточности названо кардиоренальным синдромом. Он является закономерным этапом кардиоренального континуума и, возможно, представляет собой лишь малое звено кардиоренально-церебрально-метаболической оси. Несмотря на то, что словосочетание «кардиоренальный синдром» и 5 его типов прочно вошли в медицинский лексикон, многие аспекты этой проблемы до сих пор не ясны. Кардиоренальный синдром может быть диагностирован у 32-90,3% больных с сердечной недостаточностью. В большинстве случаев развивается кардиоренальный синдром 1 или 2 типа: у больных с хронической сердечной недостаточностью кардиоренальный синдром представлен развитием хронической болезни почек, у больных с острой сердечной недостаточностью — острого почечного повреждения. Нарушение функции почек оказывает неблагоприятное прогностическое значение: приводит к повышению смертности больных с сердечной недостаточностью. Необходимо своевременно диагностировать наличие кардиоренального синдрома и учитывать его наличие при ведении больных с сердечной недостаточностью. Требуется дальнейшее изучение способов профилактики развития и предотвращения прогрессирования поражения почек у больных с сердечной недостаточностью, на которое должны быть направлены усилия мультидисциплинарной команды. В первой части обзора рассматриваются понятие, классификация, имеющиеся в настоящее время данные о механизмах развития, эпидемиологии и прогностическом значении кардиоренального синдрома у больных с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: кардиоренальный континуум, кардиоренальный синдром, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, острое почечное повреждение, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия, прогноз, смертность, выживаемость, патогенез

Для цитирования: Резник Е.В., Никитин И.Г. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КАК ЭТАП КАРДИОРЕНАЛЬНОГО КОНТИНУУМА (ЧАСТЬ I): ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1):5-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22

Abstract

The combination of heart failure and renal failure is called cardiorenal syndrome. It is a stage of the cardiorenal continuum and, possibly, a small link of the cardiorenal-cerebral-metabolic axis. Despite the fact that the phrase "cardiorenal syndrome" and its five types have become a part of the

*Контакты/Contacts. E-mail: elenaresnik@gmail.com

medical lexicon, many aspects of this problem are still not clear. Cardiorenal syndrome can be diagnosed in 32-90.3% of patients with heart failure. Cardiorenal syndrome type 1 or 2 develops in most cases of heart failure: cardiorenal syndrome presents with the development of chronic kidney disease in patients with chronic heart failure and acute kidney injury in patients with acute heart failure. Impaired renal function has an unfavorable prognostic value. It leads to an increase in the mortality of patients with heart failure. It is necessary to timely diagnose the presence of cardiorenal syndrome and take into account its presence when managing patients with heart failure. Further researches are needed on ways to prevent the development and prevent the progression of kidney damage in patients with heart failure, to which the efforts of the multidisciplinary team should be directed. The first part of this review examines the currently definition, classification, pathogenesis, epidemiology and prognosis of cardiorenal syndrome in patients with heart failure.

Key words: *cardiorenal continuum, cardiorenal syndrome, acute heart failure, chronic heart failure, chronic kidney disease, acute renal damage, acute kidney injury, glomerular filtration rate, albuminuria, prognosis, mortality, survival, pathogenesis*

For citation: Reznik E.V., Nikitin I.G. CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AS A STAGE OF THE CARDIORENAL CONTINUUM (PART I): DEFINITION, CLASSIFICATION, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, EPIDEMIOLOGY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 5-22. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРК — активные радикалы кислорода ВБД — внутрибрюшное давление, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкины, ИМ — инфаркт миокарда, КРС — кардиоренальный синдром, ЛЖ — левый желудочек, НРПС — нарушения ритма и проводимости сердца, НУП — натрийуретические пептиды, ОДСН — острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ОКН — острый канальцевый некроз, ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острое повреждение почек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПН — почечная недостаточность, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатoadреналовая система, СВ — сердечный выброс, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, С-РБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФНО — фактор некроза опухолей, ФФ — фильтрационная фракция, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦВД — центральное венозное давление, ЭАМ — экскреция альбумина с мочой

В настоящее время в основе понимания процессов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежит концепция сердечно-сосудистого, кардио-церебрального и почечного континуума (Рисунок 1) [73-75, 82].

Сердечно-сосудистый континуум — это цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска (артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), дислипидемии, ожирения, курения и др.) через постепенное



Рисунок 1. Сердечно-сосудистый, кардио-церебральный и почечный континуум, с изменениями по [Dzau et al. *Circulation*. 2006;114:2850–2870]. ФР — факторы риска, ЛЖ — левый желудочек, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия. СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ОПП — острое повреждение почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ОСН — острая сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, НРПС — нарушения ритма и проводимости сердца

Figure 1. Cardiovascular, cardio-cerebral and renal continuum, with changes according to [Dzau et al. *Circulation*. 2006; 114: 2850-2870].

возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) до развития сердечной недостаточности (СН) и летального исхода [3]. Это сопровождается поражением головного мозга от воздействия факторов риска через развитие энцефалопатии до инсульта, когнитивных нарушений, деменции и летального исхода.

Параллельно этим процессам в большинстве случаев развивается и прогрессирует патология почек от факторов риска, большинство из которых являются общими для сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, через появление альбуминурии различной степени выраженности (уровня А1, А2, А3, А4), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до развития терминальной почечной недостаточности (ПН) и летального исхода [35].

В течение последних 10 лет все чаще говорят о проблеме «двойной эпидемии» сердечной и почечной недостаточности [141], поскольку у многих больных одновременно имеются проявления этих двух клинических состояний, что привело к широкому распространению понятия «кардиоренальный синдром» [4, 19, 23, 28].

Определение КРС

Кардиоренальный синдром представляет собой одновременное наличие у больного дисфункции/недостаточности сердца и почек [43, 46, 87, 160]. Первично у больного с кардиоренальным синдромом может быть патология почек, приводящая к развитию ПН, а затем сердечно-сосудистым осложнениям и СН. И, наоборот, первичная патология сердца может при-

водить к СН, которая может привести к развитию дисфункции и повреждения почек и терминальной ПН [23].

Классификация КРС

Выделяют 5 типов кардиоренального синдрома (Таблица 1) [144, 145, 147, 149, 150].

Тип 1 — острый кардиоренальный синдром — представляет собой развитие острого повреждения почек (ОПП) при острых сердечно-сосудистых состояниях: остром коронарном синдроме (ОКС), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), острой сердечной недостаточности (ОСН) и декомпенсации хронической СН (ОДСН) [27, 35, 95, 97, 148].

Тип 2 — хронический кардиоренальный синдром — представляет собой развитие хронической болезни почек (ХБП) при хронической СН (ХСН) [100].

Тип 3 — острый ренокардиальный синдром — представляет собой развитие острой сердечно-сосудистой патологии (АГ, ОКС, ОСН, нарушений ритма и проводимости сердца (НРПС)) на фоне острой патологии почек (ишемии почки, острого гломерулонефрита и др.) [56].

Тип 4 — хронический ренокардиальный синдром — представляет собой развитие гипертрофии миокарда ЛЖ, кальциноза структур сердца, сердечно-сосудистых событий, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у больных с ХБП [94].

Тип 5 — вторичный кардиоренальный синдром, развивающийся при системных заболеваниях, таких как сахарный диабет (СД), ревматические заболевания (системные васкулиты, системная красная волчанка, системная склеродермия и др.), амилоидоз, сепсис, которые одновременно поражают и сердце,

Таблица 1. Классификация кардиоренального синдрома [146, 147]
Table 1. Classification of cardiorenal syndrome [146, 147]

Тип/ Type	Название/ Title	Клинические ситуации/ Clinical situations
1	Острый кардиоренальный синдром/ Acute cardiorenal syndrome	ОПП при ОКС, ОСН, декомпенсации ХСН, ТЭЛА, после коронароангиографии, хирургических вмешательств на сердце/ Acute renal damage in acute coronary syndrome, acute heart failure, decompensation of chronic heart failure, pulmonary embolism, after coronary angiography, cardiac surgery
2	Хронический кардиоренальный синдром/ Chronic cardiorenal syndrome	ХБП при ХСН на фоне ИБС, АГ, кардиомиопатий, пороков сердца и др./ Chronic kidney disease in chronic heart failure due to coronary heart disease, arterial hypertension, cardiomyopathies, valvular heart diseases and other
3	Острый ренокардиальный синдром/ Acute renocardial syndrome	АГ, ОКС, ОСН, НРПС при острой патологии почек/ Arterial hypertension, acute coronary syndrome, acute heart failure, heart rhythm and conduction disturbances in acute renal disease
4	Хронический ренокардиальный синдром/ Chronic renocardial syndrome	Патология СС-системы (АГ, ГЛЖ, кальциноз структур сердца, клапанные пороки сердца, ИМ) при ХБП/ Cardiovascular diseases (arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, cardiac calcification, valvular heart disease, myocardial infarction) in chronic kidney disease
5	Вторичный кардиоренальный синдром/ Secondary cardiorenal syndrome	Системная патология с поражением и сердца, и почек/ Systemic diseases with lesions of the heart and kidneys

и почки, приводя к развитию их дисфункции [165]. Исходя из этой классификации, поражение почек у большинства больных с СН представляет собой кардиоренальный синдром 1 или 2 типа [14, 15].

Патогенез кардиоренального синдрома у больных с СН

В развитии кардиоренального синдрома (КРС) у больных с СН участвуют гемодинамические нарушения, нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, воспаление, окислительный стресс, эмболии в сосуды почек и другие механизмы (Рисунок 2) [1, 16, 22, 24, 45, 62, 70, 163].

Гемодинамические механизмы патогенеза КРС

Гемодинамические механизмы развития кардиоренального синдрома при СН включают в себя снижение сердечного выброса (СВ), развитие венозного застоя и повышение внутрибрюшного давления (ВБД). Долгое время считалось, что основной причиной поражения почек при СН является снижение сердечного выброса (СВ), которое приводит к снижению

почечного кровотока, гипоксии, ишемии, повреждению почек и снижению их функциональной способности [48, 98]. Однако при СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и нормальным СВ, как и при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, тоже нередко развивается и острое повреждение почек (ОПП), и хроническая болезнь почек (ХБП) [38, 134]. Следовательно, только снижением СВ, гипоперфузией и ишемией почек объяснить поражение почек у больных с СН невозможно.

Большое значение в развитии снижения функциональной способности почек в последние годы отводят венозному застою и повышению центрального венозного давления (ЦВД). Они приводят к снижению фильтрационного давления в капиллярах клубочков и способствуют снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [105, 110]. Также повышение ЦВД и почечного венозного давления приводит к перерастяжению венул вокруг дистальных отделов нефрона, что способствует компрессии канальцев, повышению давления в канальцах и обратному поступлению фильтрата в интерстиций. Почечный венозный застой может приводить к гипоксии интерстиция, развитию воспаления и повреждению нефронов, ухудшению функции почек, развитию протеинурии и канальцевой дисфункции [8, 130].

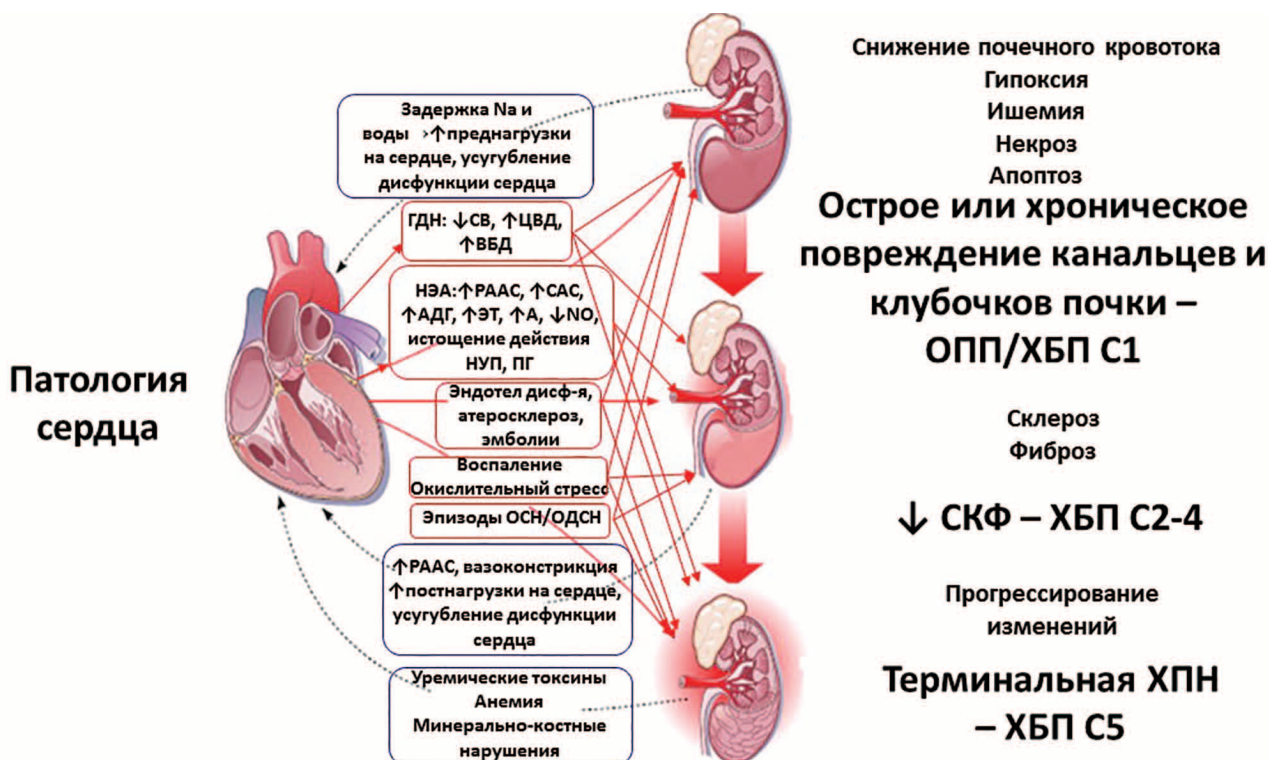


Рисунок 2. Патогенез кардиоренального синдрома, с изменениями по [Ronco, C., Haapio, M., House, A.A. et al., *Cardiorenal syndrome*. // J Am Coll Cardiol, 2008. Vol. 52 (19): P. 1527-39]. А – аленозин, АДГ – антидиуретический гормон, ВБД – внутрибрюшное давление, ГДН – гемодинамические нарушения, НУП – натрийуретические пептиды, НЭА – нейроэндокринная активация, ОДСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОПП – острое почечное повреждение, ОСН – острая сердечная недостаточность, ПГ – простагландин, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС – симпатoadrenalная система, СВ – сердечный выброс, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЦВД – центральное венозное давление, ХБП – хроническая болезнь почек, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ЭТ – эндотелин

Figure 2. Pathogenesis of cardiorenal syndrome, with changes according to [Ronco, C., Haapio, M., House, A.A. et al., *Cardiorenal syndrome*. // J Am Coll Cardiol, 2008. Vol. 52 (19): P. 1527-39]

Повышение ВБД также взаимосвязано с нарушением функции почек [128, 131]. Даже у здоровых при на фоне абдоминальной компрессии с повышением ВБД >20 мм рт.ст. значительно снижалась СКФ [135]. Это можно объяснить сдавлением почечных вен и паренхимы снаружи, что приводит к снижению фильтрационного давления и СКФ [135].

Было показано, что значение повышенного ЦВД и ВБД в снижении СКФ при СН превосходит значение снижения системного артериального давления (АД), снижения СВ и повышения давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) [140].

Нейроэндокринные механизмы патогенеза КРС

Нейроэндокринными механизмами, участвующими в развитии КРС при СН, являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпатoadреналовой системы (САС), избыточная продукция эндотелина, вазопрессина (АДГ) и др. Продукты активации всех этих систем приводят к вазоконстрикции, в т.ч. сужению сосудов почек, и, следовательно, способствуют снижению почечного кровотока, развитию хронической гипоксии, ишемии и повреждению почек со снижением их функциональных способностей [156, 158]. Кроме того, вазоконстрикция приводит к увеличению постнагрузки на сердце, что

может способствовать усугублению дисфункции миокарда [116].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе КРС

Известно, что действие РААС на почки многообразно. Ангиотензин II усиливает реабсорбцию натрия (Na^+) [34, 84, 116], что способствует задержке воды и развитию отеочного синдрома, что увеличивает преднагрузку на сердце и усугубляет его дисфункцию.

Кроме того, ангиотензин II приводит к спазму артериол клубочков, причем сужение выносящих артериол превалирует над сужением приносящих (Рисунок 3), поэтому на ранних стадиях ХСН, несмотря на снижение почечного кровотока, повышаются почечное перфузионное давление и фильтрационная фракция (ФФ), что способствует сохранению нормальных значений СКФ [116, 158].

С одной стороны, этот механизм способствует поддержанию СКФ. С другой стороны, гиперфильтрация может приводить к повреждению клубочков почек: повышению проницаемости базальной мембраны и потере ее отрицательного заряда. Кроме того, гиперфильтрация способствует снижению гидростатического и повышению онкотического давления в перитубулярных капиллярах. Это приводит

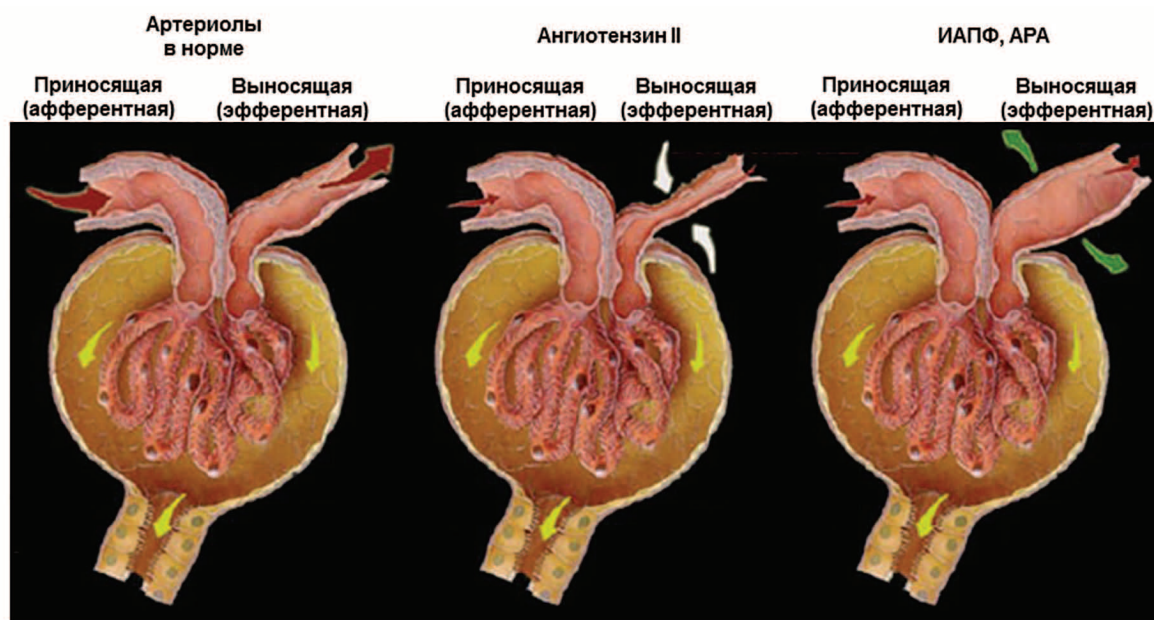


Рисунок 3. Влияние АТII на почечный клубочек

Figure 3. Effect of angiotensin II on the renal glomerulus. APF – angiotensin-converting enzyme, ARA – angiotensin receptor antagonists

к усилению реабсорбции воды и отеочного синдрома, увеличению преднагрузки на сердце и усугублению его дисфункции [116]. При прогрессировании ХСН и дальнейшем снижении СВ почечный кровоток уменьшается настолько, что снижаются почечное перфузионное давление и ФФ, что приводит к снижению СКФ [14, 25, 37, 92, 118].

Также ангиотензин II за счет повышения внутриклубочкового давления, проницаемости базальной мембраны клубочков и потери ее отрицательного заряда, способствует развитию альбуминурии и протеинурии. Избыточное поступление плазменных белков в просвет канальцев ведет к усилению их реабсорбции клетками эпителия проксимальных канальцев, накоплению белков в цитоплазме клеток канальцев, что, в конечном счете, приводит к набуханию и разрушению лизосом, разрыву базальных мембран канальцев, дисфункции канальцев и поступлению плазменных белков в интерстиций. Это вызывает активацию воспалительных и вазоактивных генов, секрецию медиаторов воспаления. Они привлекают моноциты и Т-лимфоциты в интерстициальное пространство, что, в свою очередь, ведет к активации фибробластов, синтезу внеклеточного матрикса и развитию интерстициального фиброза и нефро-склероза — морфологического субстрата для развития ПН [6]. Активации фибробластов также способствует вазоконстрикция околоканальцевых сосудов с развитием ишемии [6]. Кроме того, ангиотензин II вызывает гиперплазию мезангиальных клеток клубочков, стимулирует продукцию ими трансформирующего фактора роста β , под действием которого увеличивается синтез компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к развитию гломерулосклероза [103, 119].

Ангиотензин II усиливает синтез и высвобождение альдостерона [116, 158], который способствует реабсорбции натрия на уровне дистальных канальцев и собирательных трубочек и развитию отеочного синдрома [25, 70]. Кроме этого, альдостерон способствует разрастанию соединительной ткани у больных с ХСН, что вносит вклад в развитие почечного фиброза и гломерулосклероза [143].

Роль симпатoadреналовой системы в патогенезе КРС

Активация симпатoadреналовой системы (САС) тоже способствует развитию дисфункции почек у больных с ХСН [50]. Активация α -адренорецепторов в базальной мембране проксимальных канальцев приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды [25]. Стимуляция α_1 -адренорецепторов приносящих и выносящих артериол приводит к сужению этих сосудов и, следовательно, снижению почечного кровотока. Стимуляция β_1 -адренорецепторов в клетках юктагломерулярного аппарата увеличивает высвобождение ренина и повышает активность РААС [70, 116].

Другие аспекты нейроэндокринной активации в генезе поражения почек при ХСН

Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин, аргинин-вазопрессин), эндотелины и аденозин, концентрация которых повышается при ХСН, приводят к вазоконстрикции, а, следовательно, к снижению почечного кровотока, а также повышению реабсорбции воды, увеличению преднагрузки на сердце и венозного застоя [34, 116, 164, 165]. Это способствует развитию повреждения клубочков и интерстиция почек [36, 41], снижению СКФ [25, 81, 85, 110, 168]. Т.е., по-видимому, компенсаторные нейрогуморальные механизмы оказываются мало адаптивными в долгосрочном отношении. Вазоконстрикция приводит к развитию ишемии, повреждения структур почек. Задержка натрия и воды почками, опосредованная нейрогуморальной активацией, приводит к прогрессированию дисфункции сердца, а это, в свою очередь, способствует еще большему нарушению функции почек. Замыкается порочный круг, приводящий к прогрессированию ХСН и развитию поражения почек [43].

Неблагоприятному влиянию продуктов нейрогуморальной активации на ранних стадиях ХСН препятствует ряд нефропротективных веществ. К ним относятся эндогенные вазодилатирующие факторы: натрийуретические пептиды (НУП), простагландины E_2 и I_2 , оксид азота [1, 24, 25, 37, 92, 116, 118, 156-158].

Натрийуретические пептиды: предсердный (пНУП, ANP), мозговой (мНУП, BNP), С-натрийуретический пептид (CNP) и уродилатин, — расширяют приносящие и суживают выносящие артериолы, увеличивая почечный кровоток и СКФ [13, 164, 165]. Также НУП ингибируют реабсорбцию натрия и воды, уменьшают секрецию ренина и альдостерона [116]. На начальных этапах ХСН это способствует сохранению функции почек, но затем, несмотря на выработку НУП, развивается феномен ускользания от его действия. Резистентность к НУП может быть обусловлена снижением поступления натрия к собирательным трубочкам вследствие падения СКФ или увеличения проксимальной реабсорбции натрия [116, 158]. Кроме того, резистентность к НУП может быть связана с его разрушением проксимальными эндопептидазами, в т.ч. неприлизином.

Простагландины E_2 и I_2 , выработка которых компенсаторно увеличивается при ХСН в ответ на увеличение плазменной концентрации сосудосуживающих веществ, оказывают вазодилатирующее действие, увеличивают почечный кровоток и натрийурез [25, 164, 165, 167].

Оксид азота (NO, эндотелий релаксирующий фактор) является еще более сильным вазодилататором, чем простагландины E_2 и I_2 . NO играет важную роль в регуляции объема внеклеточной жидкости почками посредством вазодилатации, натрийуреза

и десенситизации механизма тубулоинтерстициальной обратной связи. Показано, что у больных с ХСН может снижаться активность NO-синтазы, что приводит к снижению выработки NO [164, 165]. Дисрегуляция NO считается основным фактором эндотелиальной дисфункции у больных с СН. Keilstein и соавт. показали наличие взаимосвязи между снижением перфузии почек, нарушением NO-опосредованной эндотелиальной вазодилатации и высокой концентрацией эндогенного ингибитора NO-синтазы — асимметричного диметиларгинина — у больных с ХСН [35]. Увеличение активности NADPH-оксидазы под действием ангиотензина II приводит к инактивации NO. Это еще один потенциальный механизм эндотелиальной дисфункции при СН [42]. Кроме того, повышение фактора некроза опухолей (ФНО) при ХСН и ХБП может приводить к снижению активности NO-синтазы и увеличению скорости апоптоза эндотелиальных клеток [87].

Со временем нефропротективное действие НУП, простагландинов и NO истощается, что способствует прогрессированию нарушений почечной гемодинамики и снижения функционального состояния почек [25, 37, 92, 118].

Окислительный стресс, воспаление, апоптоз

Наряду с гемодинамическими и нейроэндокринными механизмами, основными звеньями, участвующими в развитии поражения почек при СН, являются окислительный стресс, активация системы воспаления и апоптоз (Рисунок 2) [46, 87, 88]. Развитию окислительного стресса может способствовать активация РААС, т.к. ангиотензин II активирует NADPH-оксидазу, которая приводит к формированию активных радикалов кислорода (АРК) [46]. Также, по данным экспериментальных исследований, повышенной продукции АРК может способствовать активация САС [33].

Неблагоприятное воздействие окислительного стресса связано с повреждением кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и клеток почечных канальцев [127, 172]. Кроме того, АРК приводят к пролиферации клеток внутрипочечных кровеносных сосудов и, следовательно, прогрессированию нарушений кровоснабжения почек, а также запускают проапоптотический каскад в клетках проксимальных канальцев [39, 40, 46]. Окислительные повреждения канальцев и интерстиция препятствуют работе механизмов обратной связи, вовлеченных в секрецию ренина [46]. Это может способствовать усилению активности РААС и ее неблагоприятного воздействия на почки. Кроме того, АРК в условиях окислительного стресса у крыс *in vivo* и *in vitro* увеличивают активность преганглионарных симпатических нейронов и, следовательно, способствуют усилению активности САС

[112, 161]. То есть окислительный стресс может способствовать нарушению функционального состояния почек и непосредственно, и путем активации нейрогуморальных систем [46].

Помимо окислительного стресса, к повреждению почек при СН приводит воспаление [46, 62, 173, 174]. В условиях механической перегрузки и ишемии кардиомиоциты способны производить большое количество цитокинов и обеспечивать иммунный ответ [57]. Кроме того, венозный застой увеличивает абсорбцию токсинов в кишечнике, усиливая воспалительный ответ [58]. У больных с ХСН было обнаружено повышение уровней таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок (С-РБ), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, молекулы клеточной адгезии, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и растворимые рецепторы к нему, в плазме и в миокарде, а также взаимосвязь этих маркеров с тяжестью и прогрессированием заболевания [47, 62, 170]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов ассоциировано с активацией апоптоза, который наблюдается не только в кардиомиоцитах, но и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, клетках почечных канальцев и клубочков [8].

К активации системы воспаления также приводят АРК. Они способствуют продукции провоспалительных цитокинов, привлечению и активации лейкоцитов [45, 46].

Кроме того, развитию воспаления способствуют продукты нейрогуморальной активации. Ангиотензин II повышает тканевой уровень активированного ядерного фактора каппа В (NF- κ B), индуцирует экспрессию ФНО- α , ИЛ-6, хемоаттрактантного белка моноцитов (MCP-1) [46, 154]. САС тоже может приводить к активации системы воспаления посредством норадреналин-опосредованной продукции цитокинов в печени и сердце и нейропептида Y [45, 46], высокий уровень которого обнаружен у больных с ХСН. Он участвует в длительной вазоконстрикции, действует как фактор пролиферации сосудов, может приводить к усилению гипоксии и активации системы воспаления [46, 129].

Окислительный стресс и воспаление могут способствовать развитию структурных повреждений и фиброза в почках, хотя прямых доказательств этого в настоящее время не достаточно [62, 77, 114, 114]. Для их получения требуются дальнейшие исследования [46].

Анемия

Анемия может развиваться при ХСН за счет угнетения эритропоэза (вследствие относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина) и вследствие повышения содержания пептида печени гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и уменьшает высвобождение железа из гепатоцитов и макрофагов [87, 175]. Анемия способствует развитию хронической гипоксии, ишемии

и повреждению структур сердца и почек [104]. Для доказательства значения анемии в патогенезе поражения почек при ХСН необходимы дальнейшие исследования.

Другие возможные патогенетические механизмы поражения почек при СН

Эпизоды острой декомпенсации СН тоже рассматриваются как фактор, предрасполагающий к прогрессированию СН и поражению почек [62]. Частота декомпенсаций ХСН независимо взаимосвязана с развитием ХБП [166]. Это обусловлено частым развитием ОПП при ОДСН, которое может не закончиться полным восстановлением структуры и функции почек и, следовательно, может способствовать развитию и последующему прогрессированию ХБП [55, 62].

Еще одним патогенетическим звеном, участвующим в развитии поражения почек при СН, может являться атеросклероз. С одной стороны, патология почек и снижение их функциональной способности — известный фактор риска развития атеросклероза. С другой стороны, атеросклероз может приводить к нарушению кровоснабжения, повреждению и дисфункции почек и в ряде случаев к ишемической болезни почки. В связи с этим атеросклероз и патология почек могут взаимно усиливать друг друга и способствовать прогрессированию кардиоренального синдрома [87].

В некоторых работах среди механизмов развития дисфункции почек при ХСН также указывается дислипидемия, нарушения коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [71, 124].

Виды кардиоренального синдрома 1 типа у больных с СН

КРС 1 типа, представляющий собой развитие ОПП на фоне исходно нормальной функции почек или на фоне уже имеющейся ХБП, может иметь преренальный, ренальный и реже — постренальный характер [18].

Преренальное ОПП при КРС 1 типа

К развитию преренального ОПП при СН могут приводить следующие состояния.

- 1) Снижение СВ (при ОДСН, ОСН различной этиологии, в т.ч. кардиогенном шоке, аритмиях, нарушениях проводимости, ТЭЛА, тампонаде сердца и др.).
- 2) Гиповолемия (избыточная потеря внеклеточной жидкости со снижением внутрисосудистого объема вследствие кровотечений, рвоты, диареи, а также при ожогах и форсированном диурезе). В рандомизированном исследовании DOSE (n=308, ОДСН) продемонстрировано, что назначение вы-

соких (в 2,5 раза выше поддерживающих) по сравнению с низкими (равными поддерживающим) дозами петлевых диуретиков приводило к более быстрому уменьшению застоя, но большему снижению СКФ [79]. В связи с этим рекомендуется вводить диуретики в минимально эффективных дозах, не вызывающих чрезмерного снижения внутрисосудистого объема для избегания гипотензии и ОПП [7].

- 3) Периферическая вазодилатация (при гипоксемии, сепсисе и др.) со снижением системного АД.
- 4) Спазм сосудов почек при шоке, гиперкальциемии, ингибции синтеза простагландинов (в т.ч. на фоне нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП).
- 5) Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/сартанов [18]. Под действием этих препаратов преимущественно расширяются выносящие артериолы клубочков (Рисунок 3), что может способствовать уменьшению почечного перфузионного давления и ФФ [70, 120, 133] и, следовательно, снижению СКФ [29, 70]. У большинства пациентов с ХСН, несмотря на дилатацию выносящих артериол, СКФ на фоне применения ингибиторов АПФ/сартанов остается стабильной благодаря увеличению почечного кровотока вследствие дилатации приносящих артериол [70, 120]. Развитие преренального ОПП под влиянием ингибиторов АПФ/сартанов в большинстве случаев связано с резким падением системного АД. Для предотвращения этого необходимо начинать лечение с малых доз, давать первую дозу на ночь, медленно производить титрацию дозы, избегать одновременного назначения НПВП [120].

В большинстве случаев преренальное ОПП сопровождается гипотонией (САД <90 мм рт.ст.). Без адекватного лечения развивается гипоксическое повреждение нефронов, которое приводит к прогрессирующей дисфункции канальцев и, в ряде случаев, ишемическому острому канальцевому некрозу.

Ренальное ОПП при КРС 1 типа

Основными видами ренального ОПП при СН являются: 1) острый канальцевый некроз (ОКН); 2) острый тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН); 3) окклюзия сосудов почек [18].

Острый канальцевый некроз (ОКН, тубулонекроз) может быть ишемическим и токсическим. Как сказано выше, ишемический ОКН может развиваться без адекватного лечения преренального ОПП (в этом случае ОПП будет иметь комбинированный: и преренальный, и ренальный, — характер). Токсический тубулонекроз может возникать в результате воздействия лекарственных средств (в т.ч. массивных доз диуретиков, рентгеноконтрастных веществ, анестетиков и др.), экзо- и эндогенных токсинов (в т.ч. органических пигментов — миоглобина и гемоглоби-

на). После прекращения воздействия и выведения нефротоксического агента функция почек обычно восстанавливается. К более редким причинам ОКН можно отнести внутриканальцевые отложения при острой уратной нефропатии, множественной миеломе, тяжелой гиперкальциемии, первичном оксало-зе [18].

Причинами острого ТИН могут быть лекарствен-ные средства, инфекционные заболевания, соли мо-чевой кислоты и др. [18, 146].

Окклюзия сосудов почек может возникать при тромбозе почечных вен, тромбозе или эмболии почечных артерий [18]. Тромбоз сосудов почек с развитием ОПП часто наблюдается при диссе-минированном внутрисосудистом свертывании. Атероземболия (эмболия мелкими фрагментами ате-росклеротических бляшек) почечных артерий раз-вивается достаточно редко. Она может быть само-произвольной, провоцироваться травмами и таки-ми вмешательствами, как ангиография, ангиопла-стика, интрааортальная баллонная контрпульсация, операции на сосудах и тромболитис. Обструкция мелких почечных артерий приводит к развитию ишемии, воспалительной реакции вокруг эмболов, гипертензии и ОПП. Более половины клеток вос-палительного инфильтрата составляют эозинофи-лы, поскольку кристаллы холестерина фрагментов атеросклеротических бляшек обладают прямым хе-мотаксическим действием на них. Развитие остро-го ТИН усугубляет нарушение функции почек при атероземболии почечных артерий. Это состояние часто не распознается. О возможной атерозембо-лии почечных артерий свидетельствуют наличие системного атеросклероза, мраморный рисунок кожи, эмболия кристаллами холестерина артериол сетчатки (ярко-желтые бляшки Холленхорста), пе-техии и ишемия пальцев ног при сохранном пульсе на тыльной артерии стопы. При лабораторном об-следовании часто выявляются эозинофилия крови и эозинофиурия, гиперкомплементемия, повыше-ние лактатдегидрогеназы, скорости оседания эри-троцитов (СОЭ), лейкоцитоз. Диагноз подтверж-дается биопсией почек, при которой в артериолах обнаруживаются кристаллы холестерина. Изме-нения в почках, вызванные атероземболией почечных артерий, часто необратимы [23].

Пострениальное ОПП при КРС 1 типа

Причинами пострениального ОПП при СН могут быть приобретенные обструктивные нефропатии вследствие почечно-каменной болезни, острой урат-ной нефропатии или других причин, нарушающих пассаж мочи по мочеточникам; новообразования (простаты, матки, толстого кишечника и др.); эндо-метриоз; ретроперитонеальный фиброз (посттрав-матический, на фоне аневризмы аорты, ятрогенный, идиопатический) и др. [18]. Диагностика основана, главным образом, на результатах визуализирующих методов обследования.

Диагностика кардио-ренального синдрома 1 типа у больных с СН

Для диагностики КРС синдрома 1 типа у больных с ОСН/ОДСН целесообразно пользоваться совре-менными рекомендациями по диагностике ОПП, согласно которым ОПП необходимо диагностиро-вать при наличии хотя бы 1 из 3 критериев: 1) по-вышении креатинина на >26,5 мкмоль/л в течение 48 часов; 2) повышении креатинина в 1,5 раза в те-чение 7 дней; 3) снижении диуреза <0,5 мл/кг/ч за 6 часов [9]. Подход к диагностике степени тяжести ОПП представлен в таблице 2.

Биомаркерами для диагностики ранних стадий ОПП могут являться цистатин С, KIM-1, L-FABP — пече-ночный тип белка, связывающего жирные кислоты, IL-18 — интерлейкин 18, NGAL [146]. Они активно изучаются и, возможно, в скором времени будут вне-дрены в стандарты диагностики ОПП, в т.ч. при СН. При ультразвуковом исследовании при ОПП почки обычно нормальных или увеличенных размеров с со-храненным корково-медуллярным соотношением, при цветовой доплерографии повышен резистив-ный индекс (RI) >0,8 см/с [86, 96, 146].

Таблица 2. Степень тяжести ОПП
Table 2. The severity of acute kidney injury

Сте- пень/ Stage	Креатинин сыворотки/ Serum creatinine	Диурез, мл/кг/час/ Diuresis, ml / kg / h
1	Повышение в 1,5-1,9 раз от исходного ИЛИ Увеличение на 0,3 мг/дл (26,5мкмоль/л)/ 1,5-1,9 times increasing from the baseline OR An increase of 0,3 mg/dL (26,5 μmol/L)	<0,5 в течение >6 <12 часов/ <0,5 during >6 <12 hours
2	Повышение в 2,0-2,9 раз от исходного/ 2,0-2,9 times increasing from the baseline	<0,5 в течение >12 <24 часов/ <0,5 during >12 <24 hours
3	Повышение в 3,0 раза от исходного ИЛИ Увеличение на 4,0 мг/дл (353,6 мкмоль/л) ИЛИ Начало ЗПТ ИЛИ У больных моложе 18 лет снижение СКФ <35 мл/мин/1,73м²/ 3,0 times increasing from the baseline OR Increasing by 4,0 mg/dL (353,6 μmol/L) OR Initiation of renal replacement therapy OR In patients younger than 18 years old, a decrease in glomerular filtration rate <35 ml / min / 1,73 m²	<0,3 в течение 24 часов ИЛИ Анурия в течение 12 часов/ <0,3 during 24 hours OR Anuria during 12 hours

Диагностика кардиоренального синдрома 2 типа у больных с СН

Для диагностики кардиоренального синдрома 2 типа у больных с ХСН целесообразно пользоваться современными рекомендациями по диагностике и лечению ХБП [24]. ХБП необходимо диагностировать у всех больных при наличии 1 или более маркеров повреждения почек в течение 3 месяцев и более, независимо от величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и/или у больных со значениями СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 месяцев и более, независимо от наличия маркеров повреждения почек. Временной диапазон «3 месяца и более», в течение которого должны присутствовать снижение СКФ или маркеры поражения почек, обусловлен тем, что острые варианты дисфункции почек в течение этого срока завершаются выздоровлением или приводят к появлению признаков ХБП. Использование в качестве критерия диагностики снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² связано с тем, что такое снижение СКФ соответствует потере 50% массы действующих нефронов, что является клинически значимым.

Для расчета СКФ необходимо использовать самую современную и точную формулу CKD-EPI. Расчеты можно производить с помощью on-line калькулятора National Kidney Foundation, представленного на сайте http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.

В соответствии с современными рекомендациями по ХБП, по степени снижения СКФ выделяют 5 стадий поражения почек (Таблица 3) [9, 21].

К маркерам повреждения почек, наличие которых необходимо учитывать при диагностике ХБП, относятся:

1. Альбинурия/протеинурия (экскреция альбумина с мочой (ЭАМ) ≥10мг/24ч или отношение альбумин/креатинин мочи ≥10мг/г (≥1 мг/ммоль)

2. Изменения мочевого осадка: эритроцитурия (гематурия), цилиндрурия, лейкоцитурия (пиурия)
3. Канальцевая дисфункция: глюкозурия в отсутствии гипергликемии, фосфатурия и др.
4. Гистологические изменения при биопсии почки (специфические признаки заболевания почек, нефросклероз)
5. Структурные изменения при визуализирующих методах исследования (аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменения размеров почек, истончение коркового слоя, уменьшение корково-медуллярного соотношения, увеличение эхогенности паренхимы)
6. Трансплантация почки в анамнезе [24].

Для диагностики ХБП маркер повреждения почек должен быть выявлен минимум 2 раза с интервалом в 3 месяца или более. Гистологические изменения в почках или необратимые структурные изменения при визуализирующих методах исследования могут быть выявлены однократно [21].

Количественное определение ЭАМ (альбинурии) необходимо производить в суточной моче или в первой утренней порции мочи с определением отношения альбумин/креатинин. В соответствии с современными рекомендациями выделяют 5 уровней альбинурии [20]:

A0 — оптимальная альбинурия: <10 мг/сут, или мг/г креатинина;

A1 — повышенная альбинурия, ранее называвшаяся высокой нормальной, альбинурия: 10-29 мг/сут, или мг/г креатинина;

A2 — высокая альбинурия, ранее называвшаяся микроальбинурией: 30-299 мг/сут, или мг/г креатинина;

A3 — очень высокая альбинурия, ранее называвшаяся макроальбинурией/протеинурией: 300-1999 мг/сут, или мг/г креатинина;

A4 — нефротическая альбинурия: ≥2000 мг/сут, или мг/г креатинина [9, 21].

Таблица 3. Стадии ХБП [9, 21]

Стадия/ Stage	Характеристика/ Description	СКФ мл/мин/1,73 м ² / Glomerular filtration rate, ml/min/1,73 m ²
C1	Маркеры повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ/ Kidney damage with normal or increased GFR	90 – 120
C2	Маркеры повреждения почек с незначительным снижением СКФ/ Kidney damage with mild decreased GFR	60 — 89
C3a	Умеренно сниженная СКФ	45 — 59
C3b	Существенно сниженная СКФ/ Moderate decrease of GFR, with or without other evidence of kidney damage	30-44
C4	Резко сниженная СКФ/ Severe decrease of GFR, with or without other evidence of kidney damage	15 — 29
C5	Терминальная ХПН, необходима ЗПТ(Диализ/Трансплантация)/ Terminal renal failure	<15

Примечание/Note: СКФ — скорость клубочковой фильтрации/GFR — glomerular filtration rate

Распространенность снижения СКФ у больных с СН

Согласно Национальному регистру больных с ОСН и ОДСН ADHERE [32], который включает около 100 000 пациентов различного возраста и с различной сопутствующей патологией, госпитализированных в 270 стационаров США, средняя СКФ, рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта, составила 48,9 мл/мин/м² у мужчин и 35,0 мл/мин/м² у женщин [37, 89].

Согласно информационной системе Medicare, снижение рассчитанной по формуле MDRD СКФ <60 мл/мин/1,73м² выявлялось у 60,4% пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом ХСН [123]. По данным Burch и соавт., СКФ MDRD ниже 60 мл/мин/1,73м² в течение 3 месяцев отмечалась у 50,2% больных с ХСН [54]. В исследовании de Silva и соавт. СКФ MDRD <60 мл/мин была у 57% больных [68]. В других исследованиях распространенность снижения СКФ <60 мл/мин/1,73м² среди больных, госпитализированных в стационары с ОДСН, также составляла 50-70% [72, 78, 121, 122, 125, 164].

При ретроспективном анализе баз данных крупных клинических исследований CONSENSUS, SOLVD, DIG, CIBIS-II, COMET, CHARM, CARE-HF выявлено, что снижение клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта, или снижение СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, <60 мл/мин/1,73м² выявлено у 32-50% больных с ХСН [125].

По данным российских исследователей, снижение СКФ MDRD <60 мл/мин/1,73м² было выявлено у 77,1%, ХБП различных стадий — у 90,3% больных с ХСН с низкой ФВ ЛЖ [15].

В крупном популяционном исследовании NHANES III было показано, что среди населения 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 [30, 34, 101]. Очевидно, что распространенность снижения СКФ у больных с ХСН во много раз превышает таковую в общей популяции.

Экскреция альбумина с мочой у больных с ХСН: эпидемиологические и патогенетические аспекты

В 1992 году Eiskjaer и соавт. впервые показали, что у 13 больных с ХСН скорость ЭАМ была выше, чем у 13 здоровых лиц из группы контроля (12 мкг/мин по сравнению 2,8 мкг/мин, $p < 0,01$) [76]. Затем Van de Wal и соавт. при оценке отношения альбумин/креатинин в случайной порции мочи выявили микроальбуминурию (А2) у 32% (95% ДИ 22-42%) из 94 амбулаторных больных со стабильным течением ХСН III-IV ФК по NYHA [169]. Jackson и соавт. среди

участников программы CHARM выявили микроальбуминурию (А2) у 30% и макроальбуминурию (А3) у 11% больных с ХСН. Причем повышение ЭАМ было сходным у больных со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ [99]. Orea-Tejeda и соавт. показали наличие микроальбуминурии у 40% из 30 больных с диастолической и 24% из 42 больных с систолической ХСН с ФВ ЛЖ <45% [137], причем около половины больных имело сопутствующий СД [99, 137].

По данным российских исследователей, при оценке отношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи микроальбуминурия (А2) выявлялась у 58,6% (95% ДИ 45,7–71,5), высокий нормальный уровень альбуминурии (А1) — у 10,0% пациентов. В суточной моче микроальбуминурия (А2) выявлялась у 67,1% (95% ДИ 54,7–79,5), высокий нормальный уровень (А1) — у 22,9%, макроальбуминурия (А3) — у 5,7% больных [17]. Более высокий уровень ЭАМ, как и меньшие значения СКФ, в РФ, по-видимому, обусловлены тем, что ЭАМ определялась не в случайной разовой, а в первой утренней и в суточной моче. Также это может быть связано с этническими различиями, большей выраженностью клинической симптоматики, систолической дисфункции и меньшей приверженностью к терапии.

Следует заметить, что частота встречаемости альбуминурии у пациентов с ХСН значительно превышает ее распространенность в общей популяции, у больных с СД и АГ, составляющую 6,6-8,3%, 16-32% и 11-40% соответственно [26, 52, 67, 83, 93].

Однозначного ответа на вопрос о причине повышения ЭАМ и развития альбуминурии при СН в настоящее время нет. С одной стороны, альбуминурия может быть проявлением поражения почек: нарушения работы полупроницаемого клубочкового фильтра и повышения внутриклубочкового давления [138]. С другой стороны, повышенная проницаемость клубочкового фильтра для альбумина может отражать наличие генерализованной дисфункции эндотелия [4, 139] и быть связанной с капилляропатией на фоне атеросклероза [69, 91, 93].

При диабетической нефропатии на ранних стадиях развитие альбуминурии связано с изменением заряда анионных компонентов базальной мембраны клубочков. Затем у этих больных увеличивается размер пор в гломерулярной базальной мембране, что может приводить к прогрессированию альбуминурии и развитию макроальбуминурии. Возможно, у больных с ХСН альбуминурия тоже сначала связана с заряд-опосредованными, а затем со структурными изменениями базальной мембраны клубочков [14].

Ранее предполагалось, что молекулы альбумина в процессе фильтрации и пассажа по канальцам не изменяются. Потом было обнаружено, что у больных с СД до развития альбуминурии 90-95% профильтрованного альбумина разрушается в канальцах до малых фрагментов с молекулярной массой 1-15 кДа, не определяемых стандартными иммунохимическими методами. По мере прогрессирования

поражения почек фрагментация альбумина в канальцах снижается, что способствует развитию альбуминурии [138].

Кроме того, профильтровавшийся альбумин может реабсорбироваться клетками проксимальных канальцев путем рецепторзависимого эндоцитоза. Нарушение этого процесса также может вносить вклад в повышение ЭАМ и развитие альбуминурии [14].

У больных с СД была выявлена взаимосвязь микроальбуминурии с изменениями фактора Виллебранда, фибриногеном, тромбомодулином и ингибитором 1 активатора плазминогена. Это позволило предположить, что нарушение работы свертывающей и фибринолитической систем при ССЗ тоже способствует развитию альбуминурии [90].

Новые биомаркеры функции и повреждения почек

К новым маркерам дисфункции и повреждения почек относятся цистатин С (CysC), желатиназасвязанный липокалин нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек 1 (KIM-1), N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (NAG), квесцин 6 [60, 64, 65, 136, 167]. Во многих исследованиях уровни этих маркеров были умеренно повышены у больных с ХСН по сравнению с группой контроля, даже у пациентов с нормальной СКФ [62].

Цистатин С представляет собой ингибитор сериновых протеаз с низкой молекулярной массой (13 кДа), который высвобождается из различных ядросодержащих клеток с относительно постоянной скоростью, свободно фильтруется клубочками, не секретируется, немного реабсорбируется. В отличие от креатинина и азота мочевины крови, не зависит от потребления белка, мышечной массы и катаболических процессов [135]. Предполагалось, что цистатин С сыворотки окажется более чувствительным маркером нарушения клубочковой фильтрации, чем креатинин [109]. Однако цистатин С не показал специфичности в отношении функции почек. Его уровень изменяется с возрастом [159], может зависеть от иммуносупрессивной терапии [80], наличия СД, функции щитовидной железы [151, 155]. Для повышения его диагностической ценности разработаны формулы для расчета СКФ, основанные на концентрации этого вещества, а также его в сочетании с креатинином.

Недавно было показано, что цистатин С крови является независимым предиктором смертности, трансплантации сердца и госпитализаций по поводу СН [167]. Была выявлена взаимосвязь цистатина С крови с повреждением миокарда, уровнем NT-pro-BNP и дисфункцией желудочков [107, 108, 113, 167]. Взаимосвязи уровня цистатина С с продолжительностью госпитализаций у больных с ИБС, ХСН и ОСН не выявлено [53]. Однако пациенты с повышением уровня цистатина имели повышенный риск смерти и смерти/повторных госпитализаций [54]. Причем цистатин показал себя как предиктор, более силь-

ный, чем привычные маркеры функции почек [107, 117, 132]. При комбинации цистатина С с NT-Pro-BNP предсказательная ценность увеличивалась [53] [20][8].

Еще одним новым маркером повреждения почек является липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL). Это белок с молекулярной массой 25 кДа, вырабатывается и секретируется иммунными клетками, гепатоцитами и клетками почечных канальцев при различных патологических состояниях [115]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что экспрессия NGAL повышается в сердце при СН и миокардите, а также в атеросклеротических бляшках. В клинических исследованиях уровень NGAL в крови и моче коррелировал с креатинином или СКФ, а также с клиническими и биохимическими маркерами (например, НУП) и в некоторых, но не во всех, исследованиях — с тяжестью СН [61]. Уровень NGAL крови также был взаимосвязан с повышением смертности и частоты госпитализаций по поводу СН [44, 62, 162].

Аналогичные результаты опубликованы для KIM-1 и NAG. KIM-1 — гликопротеин, экспрессируемый проксимальными канальцами при повреждении почек. Его называют «почечным тропонином». Его наличие у больных с СН и его корреляция NT-proBNP свидетельствуют о том, что повреждение почек присутствует у многих больных с тяжелой СН [59]. Уровень KIM-1 в моче повышается по сравнению с контролем при клинически явной СН [102]. Уровни KIM-1 и NAG коррелировали с тяжестью СН и являлись предикторами общей смертности и госпитализаций по поводу СН [63–66].

Квесцин 6 (QuiescinQ6, QSOX1) — белок, участвующий в образовании дисульфидных мостиков. По результатам широкомасштабных геномных исследований, он (наряду с BNP) оказался связанным с ОДСН. В настоящее время ведется изучение его биологического значения и целесообразности клинического использования [49, 126, 140].

Почечная гемодинамика

Ранней диагностике КРС у больных с ХСН могут способствовать визуализирующие технологии [86]. Почечная гемодинамика может исследоваться с помощью дуплексного сканирования почечных артерий [2]. При этом у больных с ХСН по сравнению с нормой выявляется снижение пиковой систолической (V_{ps}) и конечной диастолической скоростей (V_{ed}) кровотока [171], повышение пульсационного (PI), резистивного (RI) индексов, систоло-диастолического соотношения (S/D), снижение показателей объемного почечного кровотока [11–14, 17, 171].

Изменения параметров почечной гемодинамики у больных с ХСН могут быть связаны с отеком интерстициальной ткани и изменениями внутривисцерального сосудистого русла, такими как гиалиноз почечных

артериол и фибропластическое утолщение интимы мелких артерий [92, 152, 153], которые характерны для нефросклероза, развивающегося при тяжелой ХСН. Нарушения почечной гемодинамики у больных с ХСН сходны с изменениями, выявляемыми при патологии почек другой этиологии. Это может быть обусловлено общностью механизмов, лежащих в основе нарушений почечной гемодинамики при этих заболеваниях, что определяет общность подходов к нефропротекции [10, 14, 17].

Допплерографические характеристики почечного кровотока у больных с ХСН взаимосвязаны с общепризнанными проявлениями дисфункции почек: концентрацией креатинина в сыворотке крови, СКФ и ЭАМ [14, 17]. Аналогичная взаимосвязь между показателями доплерографии на различных уровнях почечного артериального дерева с концентрацией креатинина в сыворотке крови, клиренсом креатинина и СКФ показана у больных с гипертонической болезнью и ХПН на фоне хронического гломерулонефрита, СД и хронического пиелонефрита [14]. Взаимосвязь RI и PI с уровнем альбуминурии была выявлена у больных с гипертонической болезнью [5]. По мнению В. Krumme, внутривисцеральные индексы сопротивления, являются не столько специфическими маркерами повреждения почек, сколько комплексным показателем податливости, пульсации и периферического сопротивления всего артериального сосудистого русла. Изменение податливости и периферического сопротивления артериального сосудистого русла сопровождается аналогичными изменениям в сосудах почек, что вносит вклад в снижение СКФ и повышение ЭАМ [106].

Таким образом, кардиоренальный синдром является закономерной и неотъемлемой частью кардиоренального континуума. Возможно, он является лишь малым звеном кардиоренально-метаболической оси [142]. Кардиоренальный синдром представляет собой развитие хронической болезни почек у больных с хронической и острой почечной недостаточностью. Кардиоренальный синдром может быть диагностирован у 32-90,3% больных с СН. Нарушение функции почек оказывает неблагоприятное прогностическое значение: приводит к повышению смертности больных с СН. Необходимо своевременно диагностировать наличие кардиоренального синдрома и учитывать это при ведении больных с СН. Необходимо дальнейшее изучение способов профилактики развития и предотвращения прогрессирования поражения почек у больных с сердечной недостаточностью, на которое должны быть направлены усилия мультидисциплинарной команды.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Арутюнов, Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН. Журнал сердечная недостаточность. 2008; 9(5): 234-249.
Arutyunov G.P. Pathophysiological processes in the kidneys in patients with CHF. Journal of heart failure. 2008; 9(5): 234-249 [In Russian].
2. Глазун, Л.О., Митьков, В.В., Полухина, Е.В. Допплерографическая оценка нарушений внутривисцеральной гемодинамики у больных с хронической почечной недостаточностью. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2003; 4: 21-27.
Glazun L.O., Mitkov V.V., Polukhina E.V. Doppler assessment of intrarenal hemodynamic disorders in patients with chronic renal failure. Ultrasound and functional diagnostics. 2003; 4: 21-27 [In Russian].
3. Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е., Эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина на разных этапах сердечно-сосудистого континуума — фокус на валсартан. Атмосфера. Новости кардиологии. 2012; 2: 27-31.
Karpov Yu.A., Gendlin G.E. Efficiency of angiotensin receptor blockers at different stages of the cardiovascular continuum — focus on valsartan. Atmosphere. News of Cardiology. 2012; 2: 27-31 [In Russian].
4. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б., Кардиоренальный синдром. Русский медицинский журнал, 2003; 11(12): 699-702.
Kobalava Zh.D., Dmitrov T.B. Cardiorenal Syndrome. Russian Medical Journal. 2003; 11(12): 699-702 [In Russian].
5. Конечная Е.Я., Нанчикеева М.Л., Гладкая А.А. Значение показателей внутривисцеральной гемодинамики у пациентов с эссенциальной гипертонией. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001; 2: 83-89.
Konechnaya E.Ya., Nanchikееva M.L., Gladkaya A.A., The value of indicators of intrathecal renal hemodynamics in patients with essential hypertension. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2001; 2: 83-89 [In Russian].
6. Кутырина И.М. Нефропротективные свойства блокаторов синтеза ангиотензина II: влияние ренина на протеинурию. Сердечная недостаточность. 2000; 1(3): 92-93.
Kutyryna I.M. Nephroprotective properties of blockers for the synthesis of angiotensin II: the effect of renin on proteinuria. Heart Failure. 2000; 1(3): 92-93 [In Russian].
7. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. 2013; 14(7): 379-472.
Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. National recommendations of OSSH, RKO and RNMT for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Journal of Heart Failure. 2013; 14(7): 379-472 [In Russian].
8. Медведева Е.А., Шилиева Н.В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. Российский кардиологический журнал. 2017; 141(1): 136-141.
Medvedeva E.A., Shilyaeva N.V. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis, prognosis and treatment options. Russian Journal of Cardiology. 2017; 141(1): 136-141 [In Russian].
9. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014; 112(8): 7-37.

- Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 112(8): 7-37 [In Russian].
10. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Краснова Т.В. Допплерографические исследования в уронефрологии. Современные медицинские технологии. Медицина: Москва. 2002; 152 с.
- Nazarenko G.I., Khitrova A.N., Krasnov T.V. Doppler research in uronephrology. *Modern medical technology*. Medicine: Moscow. 2002; 152 p. [In Russian].
11. Ольхова Е.Б., Зарубина С.А., Быковский В.А., Эхографическая оценка ренальной гемодинамики у детей разного возраста. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии, педиатрии. 1999; 3: 212-218.
- Olkhova E.B., Zarubina S.A., Bykovsky V.A. Echographic assessment of renal hemodynamics in children of different ages. *Ultrasound diagnosis in obstetrics, gynecology, pediatrics*. 1999; 3: 212-218 [In Russian].
12. Полещук Л.А. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2006; 8(3): 225-231.
- Poleschuk L.A. Characteristics of renal hemodynamics in children with kidney disease (Literature Review). *Nephrology and dialysis*. 2006; 8(3): 225-231 [In Russian].
13. Резник Е.В. Состояние почечной гемодинамики и функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2007; 161 с.
- Reznik E.V. State renal hemodynamics and renal function in patients with chronic heart nedostatochnostyu. *Dissertatsiya for the degree of candidate of medical sciences*. Moscow. 2007; 161 p. [In Russian].
14. Резник Е.В. Почки как орган-мишень при хронической сердечной недостаточности. Lamber. 2011; 188 с.
- Reznik E.V. Kidneys as a target organ for chronic heart failure. *Lamber*. 2011; 188 p. [In Russian].
15. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2010; 12(1): 13-24.
- Reznik E.V., Gendlin G.E., Guschina V.M. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure (Literature review). *Nephrology and dialysis*. 2010; 12(1): 13-24 [In Russian].
16. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Дисфункция почек у больных с хронической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика и лечение. Журнал Сердечная недостаточность. 2005; 6(6): 45-50.
- Reznik E.V., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Renal dysfunction in patients with chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Heart Failure*. 2005; 6(6): 45-50 [In Russian].
17. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Хрипун А.И. Функциональное состояние почек, экскреция альбумина с мочой и почечная гемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2010; 12(4): 275-286.
- Reznik E.V., Gendlin G.E., Khripun A.I. Renal function, urinary albumin excretion and renal hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Nephrology and dialysis*. 2010; 12(4): 275-286 [In Russian].
18. Смирнов А.В., Добронраво, В.А., Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/ОСТРОЕ-ПОВРЕЖДЕНИЕ-ПОЧЕК-ОСНОВНЫЕ-ПРИНЦИПЫ-ДИАГНОСТИКИ-ПРОФИЛАКТИКИ-И-ТЕРАПИИ.pdf>. 2015 (Интернет-ресурс: дата обращения 15.10.2018).
- Smirnov A.V., Dobronravov V.A., National Recommendations. *Acute kidney damage: the basic principles of diagnosis, prevention and treatment*. <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/STROJE-DAMAGE- MENS- BASIC- PRINCIPLES- DIAGNOSTICS- PROPHYLATYPE- THERAPY.pdf>, 2015 [accessed 2018 Oct 15] [In Russian].
19. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.В., Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. Нефрология. 2005; 9(3): 7-15.
- Smirnov, A.V., Dobronravov, V.A., Kayukov, I.V., *Cardiorenal Continuum: The Pathogenetic Basis of Preventive Nephrology*. *Nephrology* 2005; 9(3): 7-15 [In Russian].
20. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Бобкова И.Н. НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА, СКРИНИНГ, ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ. Нефрология. 2012; 16(1): 89-115.
- Smirnov, A.V., Shilov, E.M., Bobkova, I.N. et al., *NATIONAL RECOMMENDATIONS CHRONIC KIDNEY DISEASE: BASIC TERMS, DEFINITION, DIAGNOSTIC, SCRININIG, APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT*. *Nephrology* 2012; 16(1): 89-115 [In Russian].
21. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Левша: Санкт-Петербург. 2012; 51 с.
- Smirnov, A.V., Shilov, E.M., Dobronravov, V.A. et al., *National guidelines. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches*. Lefty: St. Petersburg. 2012; 51p. [In Russian].
22. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Резник Е.В. Основные направления в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: руководство для врачей терапевтов, врачей общей практики. Москва: Миклош. 2008; 137-149.
- Storozhakov G.I., Gendlin G.E., Reznik E.V. *The main directions in the treatment of patients with chronic heart failure: a guide for general practitioners, general practitioners*. Moscow: Miklos. 2008; 137-149 [In Russian].
23. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Резник Е.В. Болеет сердце — страдают почки: кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности. Лечебное дело. 2009; 1: 27-36.
- Storozhakov G.I., Gendlin G.E., Reznik E.V. *The heart is ill — the kidneys suffer: cardiorenal syndrome in chronic heart failure*. *Medical business*. 2009; 1: 27-36 [In Russian].
24. Терещенко С.Н. Современные аспекты кардиоренального синдрома. Журнал Сердечная недостаточность. 2008; 9(5): 226-230.
- Tereshchenko S.N. *Modern aspects of cardiorenal syndrome*. *Journal of Heart Failure*. 2008; 9(5): 226-230 [In Russian].
25. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Сердце. 2002; 1(5): 251-256.
- Tereshchenko S.N., Demidova I.V. *Renal Function in Chronic Heart Failure in Patients of Elderly and Elderly Age*. *Heart*. 2002; 1(5): 251-256 [In Russian].
26. Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Гипертензивный нефросклероз (гипертензивная нефропатия). Ростов-на-Дону, Красноярск: Феникс, Издательские проекты. 2006; 41-66.

- Shabalin V.V., Grinshtein Yu.I., Hypertensive nephrosclerosis (hypertensive nephropathy). Rostov-on-Don, Krasnoyarsk: Fenix, Publishing projects. 2006; 41-66 [In Russian].
27. Шилов Е.М., Кутырина И.М., Новикова М.С. Терапевтические стратегии лечения кардиоренального синдрома. Лечащий врач. 2012; 1: 8-13.
Shilov E.M., Kutyrina I.M., Novikova M.S. Therapeutic strategies for treating cardiorenal syndrome. The attending physician. 2012; 1: 8-13 [In Russian].
 28. Шутов А.М., Машина Т.В., Мардер Н.Я., Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. Нефрология и диализ. 2005; 7(2): 140-144.
Shutov A.M., Mashina T.V., Marder N.Ya. Chronic heart failure in patients with chronic kidney disease. Nephrology and dialysis. 2005; 7(2): 140-144 [In Russian].
 29. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N Engl J Med. 1991; 325 (5): 293-302.
 30. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
 31. NKF takes the next step in K/DOQI process with guidelines for CKD. Nephrol News Issues. 2002; 16 (4): 52-53.
 32. Adams K.F., Jr., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. 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). Am Heart J. 2005; 149 (2): 209-16.
 33. Amin J.K., Xiao L., Pimental D.R. et al. Reactive oxygen species mediate alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes. J Mol Cell Cardiol. 2001; 33 (1): 131-9.
 34. Askoxylakis V., Thieke C., Pleger S.T. et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. BMC Cancer. 2010; 10: 105.
 35. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Epidemiology of cardiorenal syndromes. Contrib Nephrol. 2010; 165: 68-82.
 36. Bakris G.L., R. R.N. Endothelin modulates angiotensin II-induced mitogenesis of human mesangial cells. Am J Physiol. 1993; 264 (6 Pt 2): F937-42.
 37. Bellomo R., Ronco C. The kidney in heart failure. Kidney Int Suppl. 1998; 66: S58-61.
 38. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med. 2006; 355 (3): 260-9.
 39. Bianchi P., Seguelas M.H., Parini A. et al. Activation of pro-apoptotic cascade by dopamine in renal epithelial cells is fully dependent on hydrogen peroxide generation by monoamine oxidases. J Am Soc Nephrol. 2003; 14 (4): 855-62.
 40. Bleeker M.W., De Groot P.C., Pawelczyk J.A. et al. Effects of 18 days of bed rest on leg and arm venous properties. J Appl Physiol. 2004; 96 (3): 840-7.
 41. Bleumink G.S., Schut A.F., Sturkenboom, M.C. et al. Genetic polymorphisms and heart failure. Genet Med. 2004; 6 (6): 465-74.
 42. Bock J.S., Gottlieb S.S., Cardiorenal syndrome: new perspectives. Circulation. 2010; 121 (23): 2592-600.
 43. Boerrigter G., Lapp H., Burnett J.C., Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. Handb Exp Pharmacol. 2009; 191: 485-506.
 44. Bolognani D., Basile G., Parisi P. et al. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. Rejuvenation Res. 2009; 12 (1): 7-14.
 45. Bongartz L.G., Braam B., Gaillard C.A. et al. Target organ cross talk in cardiorenal syndrome: animal models. Am J Physiol Renal Physiol. 2012; 303 (9): F1253-63.
 46. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. et al. The severe cardio-renal syndrome: 'Guyton revisited'. Eur Heart J. 2005; 26 (1): 11-7.
 47. Bozkurt B., Mann D.L., Deswal A., Biomarkers of inflammation in heart failure. Heart Fail Rev. 2010; 15 (4): 331-41.
 48. Braam B., Cupples W.A., Joles J.A. et al. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. Heart Fail Rev. 2012; 17 (2): 161-75.
 49. Braunwald E., Heart failure. JACC Heart Fail. 2013; 1 (1): 1-20.
 50. Bristow M.R. Treatment of chronic heart failure with beta-adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. Circ Res. 2011; 109 (10): 1176-94.
 51. Bruch C., Rothenburge, M., Gotzman, M. et al, Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure--impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. Int J Cardiol. 2007; 118 (3): 375-80.
 52. Bruno G., Pagano G. Low prevalence of microalbuminuria in young Italian insulin-dependent diabetic patients with short duration of disease: a population-based study. Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Diabet Med. 1996; 13 (10): 889-93.
 53. Butler J., Chirovsky D., Phatak H. et al. Renal function, health outcomes, and resource utilization in acute heart failure: a systematic review. Circ Heart Fail. 2010; 3 (6): 726-45.
 54. Campbell C.Y., Clarke W., Park H. et al. Usefulness of cystatin C and prognosis following admission for acute heart failure. Am J Cardiol. 2009; 104 (3): 389-92.
 55. Chawla L.S., Kimmel P.L. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. Kidney Int. 2012; 82 (5): 516-24.
 56. Chuasuwan A., Kellum J.A., Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment. Semin Nephrol. 2012; 32 (1): 31-9.
 57. Colombo P.C., Ganda A., Lin J. et al. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. Heart Fail Rev. 2012; 17 (2): 177-90.
 58. Colombo P.C., Onat D., Sabbah H.N. Acute heart failure as "acute endothelitis"-Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. Eur J Heart Fail. 2008; 10 (2): 170-5.
 59. Comnick M., Ishani A. Renal biomarkers of kidney injury in cardiorenal syndrome. Curr Heart Fail Rep. 2011; 8 (2): 99-105.
 60. Cruz D.N., Fard A., Clementi A. et al. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes. Semin Nephrol. 2012; 32 (1): 79-92.
 61. Cruz D.N., Gaiao S., Maisel A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. Clin Chem Lab Med. 2012; 50 (9): 1533-45.
 62. Cruz D.N., Schmidt-Ott K.M., Vescovo G. et al. 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). Contrib Nephrol. 2013; 182: 117-36.
 63. Damman K., Masson S., Hillege H.L. et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. Eur Heart J. 2011.

64. Damman K., Masson S., Hillege H.L. et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1 (5): 417-24.
65. Damman K., Van Veldhuisen D.J., Navis G. et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart.* 2010; 96 (16): 1297-302.
66. Damman K., van Veldhuisen D.J., Navis G. et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10 (10): 997-1000.
67. de Jong P.E., Hillege H.L., Pinto-Sietsma S.J. et al. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (1): 10-3.
68. de Silva R., Nikitin N.P., Witte K.K. et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J.* 2006; 27 (5): 569-81.
69. Deckert T., Yokoyama H., Mathiesen E. et al. Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ.* 1996; 312 (7035): 871-4.
70. Delles C., Schmieder R.E. The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 38 (1): 99-107.
71. Dobre D., Rossignol P., Metra M. et al. Can we prevent or treat renal dysfunction in chronic heart failure? *Heart Fail Rev.* 2012; 17 (2): 283-90.
72. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35 (3): 681-9.
73. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991; 121 (4 Pt 1): 1244-63.
74. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006; 114 (25): 2850-70.
75. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation.* 2006; 114 (25): 2871-91.
76. Eiskjaer H., Bagger J.P., Mogensen C.E. et al. Enhanced urinary excretion of albumin in congestive heart failure: effect of ACE-inhibition. *Scand J Clin Lab Invest.* 1992; 52 (3): 193-9.
77. Entin-Meer M., Ben-Shoshan J., Maysel-Auslender S. et al. Accelerated renal fibrosis in cardiorenal syndrome is associated with long-term increase in urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels. *Am J Nephrol.* 2012; 36 (2): 190-200.
78. Ezekowitz J., McAlister F.A., Humphries K.H. et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44 (8): 1587-92.
79. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011; 364 (9): 797-805.
80. Ferrannini M., Vischini G., Di Daniele N. Cystatin C: a promising misunderstood biomarker for the diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008; 74 (12): 1623; author reply 1623-4.
81. Funaya H., Kitakaze M., Node K. et al. Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1997; 95 (6): 1363-5.
82. Garcia-Donaire J.A., Ruilope L.M. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *Int J Nephrol.* 2011; 975782.
83. Garg J.P., Bakris G.L., Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med.* 2002; 7 (1): 35-43.
84. Garvin J.L. Angiotensin stimulates bicarbonate transport and Na⁺/K⁺ ATPase in rat proximal straight tubules. *J Am Soc Nephrol.* 1991; 1 (10): 1146-52.
85. Giannesi D., Del Ry S., Vitale R.L. The role of endothelins and their receptors in heart failure. *Pharmacol Res.* 2001; 43 (2): 111-26.
86. Grande D., Terlizze P., Iacoviello M., Role of imaging in the evaluation of renal dysfunction in heart failure patients. *World J Nephrol.* 2017; 6 (3): 123-131.
87. Hatamizadeh P., Fonarow G.C., Budoff M.J. et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9 (2): 99-111.
88. Heymes C., Bendall J.K., Ratajczak P. et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (12): 2164-71.
89. Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev.* 2004; 9 (3): 195-201.
90. Hillege H., Van Gilst W., de Zeeuw D. et al. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure. *Heart Fail Monit.* 2002; 2 (3): 78-84.
91. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F. et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation.* 2002; 106 (14): 1777-82.
92. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J. et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102 (2): 203-10.
93. Hillege H.L., Janssen W.M., Bak A.A. et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001; 249 (6): 519-26.
94. House A.A. Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol.* 2012; 32 (1): 40-8.
95. House A.A., Anand I., Bellomo R. et al. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (5): 1416-20.
96. Iacoviello M., Leone M., Antoncetti V. et al. Evaluation of chronic kidney disease in chronic heart failure: From biomarkers to arterial renal resistances. *World J Clin Cases* 2015; 3 (1): 10-9.
97. Ismail Y., Kasmikha Z., Green H.L. et al. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol.* 2012; 32 (1): 18-25.
98. Iyngkaran P., Schneider H., Devarajan P. et al. Cardio-renal syndrome: new perspective in diagnostics. *Semin Nephrol.* 2012; 32 (1): 3-17.
99. Jackson C.E., Solomon S.D., Gerstein H.C. et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet.* 2009; 374 (9689): 543-50.
100. Jois P., Mebazaa A., Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol.* 2012; 32 (1): 26-30.

101. Jones C.A., Christensen A.L., Salihu H. et al. 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. *J Exp Clin Assist Reprod.* 2011; 8: 3.
102. Jungbauer C.G., Birner C., Jung B. et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13 (10): 1104-10.
103. Kagami S., Border W.A., Miller D.E. et al. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest.* 1994; 93 (6): 2431-7.
104. Khan S.S., Xue J.L., Kazmi W.H. et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int.* 2005; 67 (3): 1038-46.
105. Kishimoto T., Maekawa M., Abe Y. et al. Intrarenal distribution of blood flow and renin release during renal venous pressure elevation. *Kidney Int.* 1973; 4 (4): 259-66.
106. Krumme B. Renal Doppler sonography-update in clinical nephrology. *Nephron Clin Pract.* 2006; 103 (2): 24-8.
107. Lassus J., Harjola V.P., Sund R. et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J.* 2007; 28 (15): 1841-7.
108. Lassus J.P., Nieminen M.S., Peuhkurinen K. et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J.* 2010; 31 (22): 2791-8.
109. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002; 48 (5): 699-707.
110. Lazzarini V., Bettari L., Bugatti S. et al. Can we prevent or treat renal dysfunction in acute heart failure? *Heart Fail Rev.* 2012; 17 (2): 291-303.
111. Lekawanvijit S., Kompa A.R., Zhang Y. et al. Myocardial infarction impairs renal function, induces renal interstitial fibrosis, and increases renal KIM-1 expression: implications for cardiorenal syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302 (9): H1884-93.
112. Lin H.H., Chen C.H., Hsieh W.K. et al. Hydrogen peroxide increases the activity of rat sympathetic preganglionic neurons in vivo and in vitro. *Neuroscience.* 2003; 121 (3): 641-7.
113. Linzbach S., Samigullin A., Yilmaz S. et al. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cystatin C to estimate renal function in patients with and without heart failure. *Am J Cardiol.* 2009. Vol. 103 (8): P. 1128-33.
114. Lu J., Wang X., Wang W. et al. Abrogation of lectin-like oxidized LDL receptor-1 attenuates acute myocardial ischemia-induced renal dysfunction by modulating systemic and local inflammation. *Kidney Int.* 2012; 82 (4): 436-44.
115. Maisel A.S., Mueller C., Fitzgerald R. et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13 (8): 846-51.
116. Makrisitsis K.P., Liakopoulos V., Leivaditis K. et al. Adaptation of renal function in heart failure. *Ren Fail.* 2006; 28 (7): 527-35.
117. Manzano-Fernandez S., Boronat-Garcia M., Albaladejo-Oton M.D. et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2009; 103 (12): 1753-9.
118. Marenzi G., Lauri G., Guazzi M. et al. Cardiac and renal dysfunction in chronic heart failure: relation to neurohumoral activation and prognosis. *Am J Med Sci.* 2001; 321 (6): 359-66.
119. Matsusaka T., Hymes J., Ichikawa I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7 (10): 2025-43.
120. Maxwell A.P., Ong H.Y., Nicholls D.P. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4 (2): 125-30.
121. McAlister F.A., Ezekowitz J., Tonelli M. et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation.* 2004; 109 (8): 1004-9.
122. McClellan W.M., Flanders W.D., Langston R.D. et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13 (7): 1928-36.
123. McClellan W.M., Langston R.D., Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15 (7): 1912-9.
124. McCullough P.A. Why is chronic kidney disease the "spoiler" for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (5): 725-8.
125. McMurray J.J. Chronic kidney disease in patients with cardiac disease: a review of evidence-based treatment. *Kidney Int.* 2005; 68 (4): 1419-26.
126. Mebazaa A., Vanpoucke G., Thomas G. et al. Unbiased plasma proteomics for novel diagnostic biomarkers in cardiovascular disease: identification of quiescin Q6 as a candidate biomarker of acutely decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2012; 33 (18): 2317-24.
127. Miyata T., Sugiyama S., Saito A. et al. Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity ("carbonyl stress"). *Kidney Int Suppl.* 2001; 78: S25-31.
128. Mohmand H., Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22 (4): 615-21.
129. Morris M.J., Cox H.S., Lambert G.W. et al. Region-specific neuropeptide Y overflows at rest and during sympathetic activation in humans. *Hypertension.* 1997; 29 (1 Pt 1): 137-43.
130. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S. et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (7): 589-96.
131. Mullens W., Abrahams Z., Skouri H.N. et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (3): 300-6.
132. Naruse H., Ishii J., Kawai T. et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment. *Am J Med.* 2009; 122 (6): 566-73.
133. Navis G., Faber H.J., de Zeeuw D. et al. ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment. *Drug Saf.* 1996; 15 (3): 200-11.
134. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (13): 1268-74.
135. Nunez J., Minana G., Santas E. et al. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015; 68 (5): 426-35.
136. Nymo S.H., Ueland T., Askevold E.T. et al. The association between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcome in chronic heart failure: results from CORONA*. *J Intern Med.* 2012; 271 (5): 436-43.

137. Orea-Tejeda A., Colin-Ramirez E., Hernandez-Gilsoul T. et al. Microalbuminuria in systolic and diastolic chronic heart failure patients. *Cardiol J*. 2008; 15 (2): P. 143-9.
138. Osicka T.M., Houlihan C.A., Chan J.G. et al. Albuminuria in patients with type 1 diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage. *Diabetes*. 2000; 49 (9): 1579-84.
139. Pedrinelli R., Dell'Omo G., Di Bello V. et al. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002; 16 (2): 79-89.
140. Piran S., Liu P., Morales A. et al. Where genome meets phenome: rationale for integrating genetic and protein biomarkers in the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (4): 283-9.
141. Pokhrel N., Maharjan N., Dhakal B. et al., Cardiorenal syndrome: A literature review. //Exp Clin Cardiol. 2008. Vol. 13 (4): P. 165-70.
142. Preeti J., Alexandre M., Pupalan I. et al. Chronic Heart Failure and Comorbid Renal Dysfunction — A Focus on Type 2 Cardiorenal Syndrome. *Curr Cardiol Rev*. 2016; 12 (3): 186-94.
143. Remuzzi G., Cattaneo D., Perico N. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19 (8): 1459-62.
144. Ronco C., Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contrib Nephrol*. 2010; 164: 33-8.
145. Ronco C., Cruz D. Cardio-renal syndromes: introduction. *Semin Nephrol*. 2012; 32 (1): 1-2.
146. Ronco C., Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome in Western Countries: Epidemiology, Diagnosis and Management Approaches. *Kidney Dis (Basel)*. 2017; 2 (4): 151-163.
147. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (19): 1527-39.
148. Ronco C., Maisel A. Volume overload and cardiorenal syndromes. *Congest Heart Fail*. 2010; 16 Suppl 1: Si-iv; quiz Svi.
149. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010; 31 (6): 703-11.
150. Ronco C., McCullough P.A., Anker S.D. et al. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2010; 165: 54-67.
151. Roos J.F., Doust J., Tett S.E. et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007; 40 (5-6): 383-91.
152. Ruilope L.M. Kidney dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2001; 14 (6 Pt 2): 213S-217S.
153. Ruilope L.M., van Veldhuisen D.J., Ritz E. et al. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (7): 1782-7.
154. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O. et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int Suppl*. 2002 (82): S12-22.
155. Rule A.D., Bergstralh E.J., Slezak J.M. et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*. 2006; 69 (2): 399-405.
156. Schrier R.W. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1). *N Engl J Med*. 1988; 319 (16): 1065-72.
157. Schrier R.W. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2). *N Engl J Med*. 1988; 319 (17): 1127-34.
158. Schrier R.W., Abraham W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341 (8): 577-85.
159. Shlipak M.G., Katz R., Kestenbaum B. et al. Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C. *Am J Nephrol*. 2009; 30 (3): 171-8.
160. Shlipak M.G., Massie B.M. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation*. 2004; 110 (12): 1514-7.
161. Shokoji T., Nishiyama A., Fujisawa Y. et al. Renal sympathetic nerve responses to tempol in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2003; 41 (2): 266-73.
162. Shrestha K., Borowski A.G., Troughton R.W. et al. Renal dysfunction is a stronger determinant of systemic neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels than myocardial dysfunction in systolic heart failure. *J Card Fail*. 2011; 17 (6): 472-8.
163. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia — the cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purif*. 2004; 22 (3): 277-84.
164. Smilde T.D., Hillege H.L., Voors A.A. et al. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2004; 94 (2): 240-3.
165. Soni S.S., Ronco C., Pophale R. et al. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012; 32 (1): 49-56.
166. Tanaka K., Ito M., Kodama M. et al. Longitudinal change in renal function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy without renal insufficiency at initial diagnosis. *Circ J*. 2007; 71 (12): 1927-31.
167. Tang W.H., Van Lente F., Shrestha K. et al. Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2008; 14 (5): 394-9.
168. Vallon V., Miracle C., Thomson S. Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10 (2): 176-87.
169. van de Wal R.M., Asselbergs F.W., Plokker H.W. et al. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients. *J Card Fail*. 2005; 11 (8): 602-6.
170. Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107 (11): 1486-91.
171. Vigna C., Russo A., Barbano F. et al. Color Doppler ultrasonography for the assessment of renal blood flow in heart failure. *Chest*. 1995; 108 (4): 912-8.
172. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillere-Blandin C. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*. 1996; 49 (5): 1304-13.
173. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Nguyen Khoa T. et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol*. 1998; 161 (5): 2524-32.
174. Witko-Sarsat V., Nguyen Khoa T., Jungers P. et al. Advanced oxidation protein products: oxidative stress markers and mediators of inflammation in uremia. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1998; 28: 321-41.
175. Young B., Zaritsky J., Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (8): 1384-7.



Статья получена/Article received 15.10.2018 г.
 Принята к публикации/Adopted for publication
 09.12.2018 г.