

37. Zou J., Cai P. S., Xiong C. M., Ruan J. L. Neuroprotective effect of peptides extracted from walnut (*Juglans Sigilata* Dode) proteins on A β 25-35-induced memory impairment in mice. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2016;36(1):21-30. <https://doi.org/10.1007/s11596-016-1536-4>
38. Li Q., Deng A. J., Li L., Wu L. Q., Ji M. [et al.]. Azacyclo-indoles and phenolics from the flowers of *Juglans regia*. *J. Nat. Prod.* 2017;80(8):2189-2198. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00887>
39. Zhang X. B., Zou C. L., Duan Y. X., Wu F., Li G. Activity guided isolation and modification of juglone from *Juglans regia* as potent cytotoxic agent against lung cancer cell lines. *BMC Complement. Altern. Med.* 2015;15:396. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0920-0>
40. Lee Y. J., Cui J., Lee J., Han A. R., Lee E. B. [et al.]. Cytotoxic compounds from *Juglans sinensis* Dode display anti-proliferative activity by inducing apoptosis in human cancer cells. *Molecules.* 2016;21(1):120. <https://doi.org/10.3390/molecules21010120>
41. Hou Y. Q., Yao Y., Bao Y. L., Song Z. B., Yang C. [et al.]. Juglanthraquinone C induces intracellular ROS increase and apoptosis by activating the Akt/Foxo signal pathway in HCC cells. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016;2016:4941623. <https://doi.org/10.1155/2016/4941623>
42. Wen Z. M., Jie J., Zhang Y., Liu H., Peng L. P. A self-assembled polyjuglanin nanoparticle loaded with doxorubicin and anti-Kras siRNA for attenuating multidrug resistance in human lung cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;493(4):1430-1437. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.09.132>
43. Pavan V., Ribaud G., Zorzan M., Redaelli M., Pezzani R. [et al.]. Antiproliferative activity of Juglone derivatives on rat glioma. *Nat. Prod. Res.* 2017;31(6):632-638. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1214830>
44. Lou L. L., Cheng Z. Y., Guo R., Yao G. D., Song S. J. Alkaloids from *Juglans Mandshurica* maxim induce distinctive cell death in hepatocellular carcinoma cells. *Nat. Prod. Res.* 2017;15:1-4. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1413571>
45. Cheng Z. Y., Yao G. D., Guo R., Huang X. X., Song S. J. Phenylpropanoids from *Juglans mandshurica* exhibit cytotoxicities on liver cancer cell lines through apoptosis induction. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017;27(3):597-601. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.12.005>

Сведения об авторах:

Дайронас Жанна Владимировна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов; тел.: 89187479369; e-mail: daironas@mail.ru

Верниковский Владислав Владиславович, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии; тел.: 89187478961; e-mail: v.v.vernikovsky@mail.ru

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.6

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14178>

ISSN – 2073-8137

КОМОРБИДНОСТЬ ПОЧЕЧНОЙ И КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Т. В. Зуева, Т. В. Жданова, С. Е. Уразлина

Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

COMORBIDITY OF RENAL AND CARDIAC PATHOLOGY

Zueva T. V., Zhdanova T. V., Uraslina S. E.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Сердечно-сосудистые заболевания являются основными причинами заболеваемости и смертности у пациентов с острыми и хроническими болезнями почек (ХБП). Численность пациентов с ХБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями продолжает увеличиваться. Термин кардиоренальный синдром используется для определения различных клинических условий, при которых дисфункции сердца и почек возникают одновременно. В патогенезе кардиоренального синдрома играют роль тесная связь между сердцем и почками, общие традиционные и нетрадиционные факторы риска. Современные биомаркеры позволяют оценить сердечно-сосудистый риск у пациентов с нарушением функции почек. Обзор дает представление о патофизиологии и диагностике кардиоренального синдрома.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, кардиоренальный синдром, биомаркеры

Cardiovascular diseases are the main causes of morbidity and mortality in patients with acute and chronic kidney disease (CKD). The number of patients with CKD and cardiovascular disease continues to increase. The term cardiorenal syndrome is used to define various clinical conditions in which heart and kidney dysfunctions occur simultaneously. In the pathogenesis of cardiorenal syndrome, a close relationship between the heart and kidneys, common traditional and non-traditional risk factors play a role. Modern biomarkers allow assessing the cardiovascular risk in patients with impaired renal function. The review gives an idea of the pathophysiology and diagnosis of cardiorenal syndrome.

Keywords: chronic kidney disease, cardiovascular diseases, cardiorenal syndrome, biomarkers

Для цитирования: Зуева Т. В., Жданова Т. В., Уразлина С. Е. КОМОРБИДНОСТЬ ПОЧЕЧНОЙ И КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):711-717. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14178>

For citation: Zueva T. V., Zhdanova T. V., Uraslina S. E. COMORBIDITY OF RENAL AND CARDIAC PATHOLOGY. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):711-717. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14178> (In Russ.)

АГ	– артериальная гипертензия	BNP	– мозговой и предсердный натрийуретический пептид
ГЛЖС	– гипертрофия левого желудочка сердца	СК-МВ	– креатинкиназа МВ
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	CNP	– натрийуретический пептид С-типа
ИЛ-1, -2, -6, -8, -18	– интерлейкин-1, -2, -6, -8, -18	сTns	– сердечные тропонины
КРС	– кардиоренальный синдром	CT-proET-1	– с-терминальный-про-эндотелин-1
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности	FGF-23	– фактор роста фибробластов-23
НУП	– натрийуретический пептид	GDF-15	– дифференцирующий фактор роста 15
ОКС	– острый коронарный синдром	HbA1c	– гликированный гемоглобин
ОПП	– острое почечное повреждение	h-FABP	– сердечный белок, связывающий жирные кислоты
ОСН	– острая сердечная недостаточность	hs-CRP	– высокочувствительный с-реактивный белок
ПТГ	– паратиреоидный гормон	ICAM-1	– молекула межклеточной адгезии 1 типа
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система	IL-1	– интерлейкин-1
СД	– сахарный диабет	IL-6	– интерлейкин-6
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации	KIM-1	– молекула почечного повреждения 1
СНС	– симпатическая нервная система	MMP	– матриксная металлопротеиназа
СРБ	– с-реактивный белок	MR-proADM	– проадреномедуллин
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания	NGAL	– липокаин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой
ФНО- α (TNF- α)	– фактор некроза опухоли альфа	NT-proBNP	– мозговой натрийуретический пептид
ХБП	– хроническая болезнь почек	OPG	– остеопротегерин
ХПН	– хроническая почечная недостаточность	P-BNP	– натрийуретический пептид В-типа
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность	PTX3	– пентраксин-3
ADM	– адреномедуллин	ST-2	– стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2
ADMA	– диметиларгинин	TIMP-1	– тканевой ингибитор металлопротеиназы
AGE	– конечный продукт гликозилирования		
AVP	– аргинин вазопрессина		

Частота встречаемости сочетанного поражения почек и сердца очень велика. Почечная дисфункция определяет высокую кардиальную заболеваемость и смертность даже при начальном снижении функции почек. Кардиальная патология на 64 % выше у больных с нарушенной почечной функцией, чем у здоровых [1]. Именно сердечная патология определяет значимый риск при хронической болезни почек (ХБП). Кардиальные осложнения развиваются чаще, чем терминальная хроническая почечная недостаточность (ХПН) [2–4]. По результатам NHANES II Study, у пациентов с ХБП распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). По мере усугубления ХБП развивается гипертрофия левого желудочка сердца (ГЛЖС), систолическая и/или диастолическая дисфункции, атеросклероз, кальцификация сосудов [5–7]. При терминальной ХБП в 40 % случаев выявляются признаки сердечной недостаточности, изменения левого желудочка сердца – в 85 % случаев [5]. У этой категории больных часто встречается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) [4, 8, 9]. По данным исследования ARIC, у больных со 2 стадией ХБП новые кардиальные осложнения составляют 4,8 %, а при 3–4 стадиях ХБП их частота возрастает почти вдвое [10]. Большое количество исследований доказали связь между снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых событий [1]. Более половины случаев смертей у больных с терминальной ХПН кардиальные [11]. Кардиальная летальность при ХБП в 20–50 раз выше, чем общепопуляционная [2, 3]. Также у пациентов, получающих лечение гемодиализом, сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной смертности [12].

С другой стороны, кардиальная дисфункция оказывает влияние на формирование и прогрессирование ХБП [13, 14]. Распространенность почечной патологии у кардиальных больных составляет 10–13 %, достигая 20 % в группах высокого риска. В последние годы увеличение числа больных с ХБП происходит за счет роста доли больных с АГ и сахарным диабетом (СД) [2, 3]. Снижение функции почек усугубляет кардиальную патологию, увеличивает частоту осложнений [13, 15]. Наличие ХБП у кардиальных больных ухудшает прогноз, повышая риск смерти от сердечных причин в 10–20 раз [15]. Высокая частота рецидивов острого коронарного синдрома (ОКС), инсульта, геморрагических осложнений, острой сердечной недостаточности (ОСН), фибрилляции предсердий и желудочков ассоциируется с почечной дисфункцией [13]. Наличие факторов кардиального риска увеличивает в 3,7 раза вероятность развития ХБП 1–2 стадии, а у трети больных с инфарктом миокарда выявляют ХБП 3–5 стадий [16]. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) часто встречающаяся ХБП определяет особенности клинического течения, тяжесть, высокую частоту повторных госпитализаций, неблагоприятное течение и прогноз [17]. После перенесенного инфаркта миокарда у больных с ХБП двухгодичная летальность составляет 50 %. Таким образом, при нарастании почечной дисфункции увеличиваются частота, тяжесть течения кардиальной патологии и сердечно-сосудистая летальность [15].

Термин кардиоренальных взаимоотношений впервые предложен в 2008 г. в Венеции на конференции ADQI. В этом же году были представлены российские рекомендации по оценке функции почек и сердечно-сосудистого риска [18]. В 2014 году российскими врачебными сообществами разработаны совместные рекомендации кардио-нефропротективной стратегии [11].

Кардиоренальный синдром (КРС) – это синдром активации общих механизмов патогенеза поврежде-

ния сердца и почек. Для КРС характерна двунаправленность, когда нарушение функции одного из органов вызвано острым или хроническим повреждением другого [13]. Выделяют пять типов КРС:

Тип 1 – острые нарушения функции сердца, способствующие повреждению или дисфункции почек (ОПП).

Тип 2 – ХСН, способствующая нарушению функции или повреждению почек (ХБП).

Тип 3 – ОПП, которое ведет к острому кардиальному повреждению и/или нарушению функции сердца (ОСН, аритмия).

Тип 4 – ХБП, приводящая к усугублению функции сердца, формированию гипертрофии левого желудочка сердца (ГЛЖС), увеличению кардиального риска.

Тип 5 – системные заболевания (сепсис, СД), приводящие к одновременному нарушению функции сердца и почек.

Сами по себе подтипы КРС не указывают на основной патологический механизм, но представляют собой первичные дисфункции органов. Патологические механизмы развития КРС сложны. Одной из первых была предложена гемодинамическая модель КРС в 1990 году Guyton. Согласно этой модели почки регулируют процессы экскреции и реабсорбции Na^+ и таким образом контролируют внепочечную жидкость, а сердце контролирует гемодинамику [19]. Основными составляющими такой модели КРС являются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), эндотелий-зависимые факторы, натрийуретические пептиды и калликреин-кининовая система [9]. Нарушение механизмов регуляции в одной системе ведет к нарушению регуляции в другой системе. Эти нарушения определяют развитие того или иного типа КРС [9, 19].

В развитии любого из типов КРС есть два важных аспекта: первый – это последовательность вовлечения органов и второй – двунаправленность действия, ведущая к порочному кругу. Данные расстройств ограничены временными рамками (хронические или острые) [20]. Развитие КРС связано с действием патологических факторов, отрицательно воздействующих на функцию миокарда и почек. В развитии этого синдрома участвуют генетические, метаболические, гемодинамические, нейрогуморальные факторы, нарушения минерального и липидного обменов [21, 22]. Предрасполагают к КРС: АГ, метаболический синдром, дислипидемия, анемия, СД, ИБС, реноваскулярные и паренхиматозные заболевания почек [23–25].

КРС включает следующие патогенетические механизмы: 1) нарушение функции сердца как насоса (уменьшение сердечного выброса, увеличение венозного давления); 2) оксидативный стресс, патологическое повреждение эндотелия, иммунный ответ, воспаление, апоптоз; 3) нейроэндокринную активацию (РААС, симпатическая нервная система – СНС, вазопрессин); 4) нарушение водного, электролитного баланса, накопление уремиических токсинов [19]. При развитии дисфункции почек или сердца происходит активация РААС и СНС, развиваются эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление. Эти патофизиологические механизмы действуют одновременно и последовательно, образуя порочный круг, приводящий к ускоренному фиброзу и дисфункции сердца и почек: ремоделирование миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани [26–30].

У 27–40 % больных с ОКС и ОСН наблюдается развитие КРС 1 типа. Прогностическими факторами,

приводящими к нарушению функции почек и развитию КРС 1 типа при острой декомпенсации ХСН, являются: пожилой возраст, наличие в анамнезе СД, ИБС, АГ, тахикардии, отека легких, анемии, а также использование высоких доз диуретиков или их комбинации [20, 31]. Риск развития ОПП повышается при наличии таких факторов, как шок, сепсис, травмы, ожоги, кардиохирургические вмешательства, применение рентгенконтрастных препаратов, отравления [32]. ОПП возникает в результате снижения сердечного выброса и перфузии почек, приводящего к компенсаторному уменьшению афферентного сопротивления артериол и увеличению эфферентного тонуса артериол. Запускаются патологические реакции: секрета вазоконстрикторов (ангиотензин II), гормональная активация, развитие оксидативного стресса, активация медиаторов воспаления, что способствует сначала компенсаторному снижению кровотока, а потом повреждению почечных канальцев и усугублению функции почек. Формирование гломерулосклероза и компенсаторная гиперфункция оставшейся почечной ткани характеризуют завершение описанных процессов [33–35].

До 63 % больных с декомпенсированной ХСН имеют КРС 2 типа. Хорошо известно, что снижение функции сердца приводит к снижению перфузии тканей и, следовательно, отрицательно сказывается на почечной перфузии, способствуя почечному повреждению. К механизмам развития почечной дисфункции при ССЗ относят: снижение сердечного выброса, длительную гипоперфузию почек, активацию СНС и РААС, венозный застой, нарушение водно-солевого равновесия, активацию вазоконстрикторов (адреналин, ангиотензин и эндотелин), сдвиг баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов в сторону увеличения последних, активацию нейрогормонов (предсердный натрийуретический пептид, фактор некроза опухоли – ФНО- α , уменьшение гломерулярных и перитубулярных капилляров, воспаление, отечный синдром. Перечисленные механизмы прогрессирования ХСН приводят к ишемии, некрозу, апоптозу, склерозу и фиброзу почечной ткани и, следовательно, к прогрессирующей ХПН [24, 33, 36].

КРС 3 типа встречается в 9–35 % случаев [37]. До конца не понята остается патофизиология, лежащая в основе взаимосвязи между повреждением почек и кардиальной дисфункцией при КРС 3 типа. ОПП может влиять на сердце посредством нескольких механизмов, которые можно разделить на две категории: прямого воздействия на сердце и косвенного влияния на сердце через функцию удаленных органов [36, 24]. Механизмы прямого действия, вызывающие повреждение сердца: врожденные и адаптивные механизмы иммунной системы; воспаление; цитокины и хемокины (TNF- α , IL-1, IL-6, ICAM-1), оксидативный стресс; апоптоз кардиальных и почечных клеток, нейтрофильная инфильтрация; активация СНС и РААС (активация норадреналина, нарушение гомеостаза кальция в миокарде, потребления кислорода). Косвенные механизмы: перегрузка жидкостью (гипертензия, отек легких, дисфункция миокарда); электролитные нарушения (гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипофосфатемия, гипермагниемия); ацидоземия (изменения структуры и функций белка); уремическая интоксикация (ишемия миокарда, перикардит). Все эти процессы оказывают отрицательное влияние на функцию сердца. Ухудшается коронарная вазореактивность, происходит ремоделирование желудочков, фиброз, нарушается сердечный ритм [18, 26, 36, 38].

КРС 4 типа характеризуется разнообразными поражениями: АГ, ИБС, ГЛЖС, систолической и диастолической дисфункцией миокарда, ХСН, поражением клапанного аппарата сердца, нарушениями сердечного ритма, внезапной смертью. Наблюдается ускоренное развитие атеросклероза, кальцификация сосудов [39]. Механизм кардиальных поражений при КРС 4 типа сложный, недостаточно изученный и включает характерные для ХБП факторы: уремические токсины и активацию маркеров воспаления, гипергидратацию, электролитные нарушения, активацию тканевых нейрогормонов, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса, протеинурию, гиперурикемию, анемию, гипергомоцистеинемию, минерально-костные и нутритивные нарушения, нерациональную медикаментозную терапию, процедуры диализа [13, 15, 17, 39, 40].

Эпидемиология КРС 5 типа неизвестна. Нарушения функции почек и сердца при 5 типе КРС являются результатом различных заболеваний. Состояний, приводящих к одновременному патологическому повреждению сердца и почек, большое число. Это системные, инфекционные болезни, опухоли, осложнения лекарственной терапии, амилоидоз, сахарный диабет и др. Наиболее частой причиной развития КРС 5 типа является сепсис. Патогенетические механизмы КРС 5 сложны и требуют дальнейшего изучения [15, 39]. Так, в некоторых экспериментальных исследованиях показана роль липополисахарида стенки грамотрицательных бактерий в патофизиологии дисфункции сердца и почек при сепсисе. Предполагается роль провоспалительных цитокинов, митохондриальной дисфункции и гибели клеток, вегетативной дисрегуляции в развитии кардиальной дисфункции. Эндотоксин, ФНО- α и другие провоспалительные цитокины активируют действие интерцеллюлярных адгезивных молекул и эндотелиальных лейкоцитарных адгезивных молекул, которые вызывают миграцию нейтрофилов в клеточную паренхиму. Нейтрофилы вызывают апоптоз клеток через высвобождение кислородных радикалов с последующим перекисным окислением липидов клеточных мембран. Кроме того, происходят нарушения почечного кровотока, клубочковой фильтрации и канальцевой функции почек. Таким образом, клеточные и молекулярные изменения в сердце и почках при сепсисе связаны с генерализованным воспалением и активацией свертывающей и фибринолитической системы [39].

Диагностика КРС на ранних стадиях очень важна, так как это определяет своевременное лечение, предупреждает развитие осложнений и снижает летальность. Поскольку клиника кардиоренальных дисфункций появляется на поздних стадиях, решающее значение приобретает исследование биомаркеров клеточного повреждения почек и сердца. Биомаркер должен быть высокочувствительным и специфичным, выявляться рано, определять время, тяжесть повреждения, прогнозировать течение заболевания [13, 21, 22, 39]. Диагностика биологических маркеров помогает определить патофизиологический риск и стадию КРС, исход и эффективность лечения [26, 41]. К распространенным маркерам дисфункции почек относят СКФ, креатинин плазмы/мочи и альбуминурию [21, 39, 42]. В настоящее время активно ведется поиск новых биомаркеров, которые должны соответствовать современным требованиям и иметь высокое прогностическое и диагностическое значение [39].

Биомаркеры миокардиальной ишемии и некроза: миелопероксидаза, тропонин Т и I, креатинкиназа MB (СК-MB), миоглобин, сердечный белок, связываю-

щий жирные кислоты (h-FABP). Маркеры кардиоваскулярного ремоделирования: мозговой и предсердный натрийуретический пептид (НУП), матриксная металлопротеиназа. Маркеры повреждения почек: креатинин, микроальбуминурия, ИЛ-18, молекула почечного повреждения (1 KIM-1), цистатин С, липокаин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL). Маркеры провоспалительной реакции: миелопериоксидаза, СРБ, ФНО- α , стимулирующий фактор роста, экспрессирующий геном 2 (ST-2). Маркеры биомеханического повреждения: мозговой и предсердный НУП, галектин-3, (ST-2). Маркеры метаболического риска (гипергликемия, СРБ, ЛПНП, окисленные ЛПНП, HbA1c) [13, 21, 29, 43].

Патофизиологическая классификация ренокардиальных маркеров

1. Нейрогормоны

Натрийуретические пептиды: В-типа (P-BNP), мозговой (NT-proBNP), С-типа (CNP) и другие родственные пептиды. Эти маркеры зарекомендовали себя как идеальные в оценке кардиального повреждения. НУП является золотым стандартом биомаркеров в диагностике и определении прогноза сердечной недостаточности. Он обнаруживается при ОЧН или декомпенсации ХСН [31, 34, 43, 44, 45]. С-терминальный-про-эндотелин-1 (СТ-proET-1) увеличивается при ХБП и может рассматриваться как потенциально полезный биомаркер повреждения почек. Аргинин вазопрессина (AVP) и копептин ассоциируются с дисфункцией сердца и почек. Маркеры кардиального повреждения: адреномедуллин (ADM) и проадреномедуллин (MR-proADM). Есть данные, что MR-proADM, в отличие от НУП, прогнозирует кардиальную смертность [13, 43].

2. Метаболические гормоны/пептиды

Гормоны гипоталамо-гипофизарной области часто сопутствуют ХБП и ССЗ: трийодтиронин, адренкортикотропный гормон, кортизол. Несмотря на то что гипoadипонектинемия является обычным явлением при ХБП, последние исследования показали, что не низкие, а высокие концентрации адипонектина прогнозируют смерть. Низкое содержание лептина, часто наблюдаемое при ХБП, может играть ключевую роль в патогенезе кахексии, белково-энергетического истощения, хронического воспаления, инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых и костных осложнений. Лептин за счет про-фиброзного и про-гипертензивного действия может способствовать прогрессированию ХБП [13, 43].

3. Маркеры повреждения миокарда

Сердечные тропонины (сTns), сердечный протеин, связывающий жирные кислоты (h-FABP). Эти маркеры зависят от функции почек и могут быть использованы у больных с ХБП. сTns является общепризнанным маркером некроза миокарда. Высокий уровень сTns имеет прогностическое значение для КРС 4 типа и увеличивает смертность при ХБП [13, 39, 43, 46].

4. Маркеры окислительного стресса

Малоновый диальдегид, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, ЛПНП. Эти биологические маркеры оцениваются при ССЗ и ХБП, поскольку окислительный стресс является посредником в патофизиологии обоих заболеваний. Хотя нет определенных данных в отношении мочевой кислоты, ее уровень способствует развитию и прогрессированию ХБП и также связан с ССЗ. Активным фактором, участвующим в патофизиологии ССЗ у пациентов с ХБП, является конечный продукт гликозилирования (AGE). Диметиларгинин (ADMA) является медиатором и показателем окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и

атеросклероза. Он накапливается при ХБП и является сильным предиктором ССЗ и прогрессирования ХБП. У пациентов на гемодиализе плазменный ADMA является сильным и независимым предиктором общей смертности [13, 43].

5. Матричные маркеры

Матриксная металлопротеиназа (MMP) и тканевый ингибитор металлопротеиназы (TIMP-1) связаны с дисфункцией сердца и почек. Однако их роль в патофизиологии ХБП сложна. Галектин-3 связан с высоким риском заболеваемости и смертности у пациентов с сердечной недостаточностью. С ним связывают и механизмы тубулоинтерстициального фиброза и прогрессирования ХБП. Белок ST-2 отражает фиброз, ремоделирование сердца и тесно коррелирует с исходами сердечной недостаточности. Высокие концентрации ST-2 связывают с ухудшением функции почек у пациентов с ССЗ [13, 43].

6. Маркеры воспаления

Высокочувствительный СРБ (hs-CRP), цитокины и интерлейкины (ИЛ)-1, -2, -6, -8, -18, ФНО- α . hs-CRP и ИЛ-6 это воспалительные биомаркеры, которые коррелируют с известными ССЗ и являются прогностическими факторами воспаления и окислительного стресса, повышающими риск кардиальной дисфункции у пациентов с ХБП. Пентраксин-3 (PTX3) – мощный воспалительный маркер. Повышение его концентрации у пациентов с ХБП рассматривается как предиктор развития и прогрессирования атеросклероза. Определение дифференцирующего фактора роста 15 (GDF-15) позволяет прогнозировать исходы и осложнения ХБП, риск их развития и смертность от ССЗ [13, 43].

7. Почечные маркеры

Цистатин С, сердечный белок, связывающий жирные кислоты (h-FABP), липокаин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), молекула почечного повреждения (1 KIM-1). Это полезные ранние биомаркеры поражения почек при ССЗ, а также кардиальной дисфункции при контрастной нефропатии. Считается, что они определяют сроки начала лечения и его эффективность. NGAL на ранних этапах ОПП опережает повышение креатинина [13, 21, 43, 46, 47, 48]. Цистатин С отражает клубоч-

ковые нарушения, а KIM-1, ИЛ-18 и NGAL – показатели преимущественно тубулярных повреждений [21]. У больных с ОКС неблагоприятным фактором, свидетельствующим о нарушении фильтрационной функции почек, является увеличение цистатина С. Этот биомаркер снижает эластичность мембран и способствует развитию атеросклероза. У пожилых людей высокий уровень цистатина С связывают с риском развития ХБП и ССЗ [49]. KIM-1 – белок мочи, обнаруживающийся после токсического или ишемического канальцевого повреждения. KIM-1 это высокочувствительный и важный биомаркер ранних стадий ОПП [50].

8. Маркеры минеральных и костных гормональных нарушений

Витамин D, паратиреоидный гормон (ПТГ). Роль этих маркеров, а также кальция и фосфора в развитии ССЗ при ХБП определена. Однако связь между ними при ССЗ у пациентов с ХБП является сложной и требует дальнейшего изучения. Высокие уровни остеопротегерина (OPG) связаны с аортальной жесткостью и высоким уровнем сыровоточного тропонина Т. Низкий уровень фетуина-А в крови пациентов с ХБП, особенно в терминальной стадии, связывают с развитием кальцификации сосудов. Уровень фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) выше у пациентов с ХБП и на гемодиализе, чем в общей популяции. Данный биомаркер способствует прогрессированию почечной дисфункции, а также развитию ГЛЖС и ХСН [13, 43]. Клиническая роль установленных биомаркеров, каждый из которых отражает различные патофизиологические процессы развития и прогрессирования кардиальной и ренальной дисфункции, определена частично и требует дальнейшего изучения [34].

Заключение. Таким образом, концепция кардиоренальных взаимосвязей создает основу для дальнейшего изучения взаимного влияния, ранней диагностики, профилактики и торможения прогрессирования почечной и кардиальной дисфункций, что позволит снизить риск развития и смертность от ССЗ и ХБП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Корж А. Н. Кардиоренальный синдром: клиническое значение, критерии диагностики, принципы терапии. *Восточноевропейский журнал внутренней и семейной медицины*. 2016;6:36-42. [Korz A. N. Cardiorenal syndrome: the clinical significance, diagnostic criteria and principles of treatment. *Vostochnoyevropeysky zhurnal vnutrenney i semeinoy meditsiny*. – *Eastern-European journal of internal and family medicine*. 2016;6:36-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15407/internalmed> 2016.02.036
2. Зуева Т. В., Жданова Т. В., Назаров А. В. Некоторые аспекты состояния сердечно-сосудистой системы у больных с хронической болезнью почек. *Уральский медицинский журнал*. 2011;6(84):59-65. [Zuyeva T. V., Zhdanova T. V., Nazarov A. V. Some aspects of the cardiovascular system in patients with chronic renal disease. *Uralsky meditsinsky zhurnal*. – *Ural medical journal*. 2011;6(84):59-65. (In Russ.)].
3. Камышникова Л. А., Ефремова О. А., Пивовар Р. С. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с хронической болезнью почек. Современное состояние проблемы. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2017;5(254):13-21. [Kamyshnikova L. A., Yefremova O. A., Pivovarov R. S. Features of cardiorenal relationships at patients with the chronic disease of kidney. The current state of the problem. *Nauchnye vedomosti. Seriya Medicina. Pharmacy*. 2017;5(254):13-21. (In Russ.)].

4. Rodrigo E., Fernandez-Fresnedo G., Barreda P., Ferrer-Costa C., M de Francisco A. L. [et al.]. Clinical-genetic approach to assessing cardiovascular risk in patients with CKD. *Clinical Kidney Journal*. 2017;10(5):672-678. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx039>
5. Руденка Т. Е., Кутырина И. М. Ренокардиальные взаимодействия: возможности терапевтических вмешательств. *Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология*. 2012; Спецвыпуск:57-80. [Rudenko T. E., Kutyryna I. M. Renocardial interactions: possibilities of therapeutic interventions. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i Nefrologiya*. – *Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology*. 2012; Special issue:57-80. (In Russ.)].
6. Gluba-Brzózka A., Michalska-Kasiczak M., Franczyk B., Nocuń M., Toth P. [et al.]. Markers of increased atherosclerotic risk in patients with chronic kidney disease: a preliminary study. *Lipids in Health and Disease*. 2016;15:22. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0191-x>
7. Wanner C., Amann K., Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet*. 2016;388(10041):276-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30508-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30508-6)
8. Корж А. Н. Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и ишемической болезнью сердца. *Почки*. 2015;1(11):45-51. [Korz A. N. Cardiorenal syndrome in patients with chronic kidney disease and coronary heart disease. *Pochki*. – *Kidneys*. 2015;1(11):45-51. (In Russ.)].

9. Андриевская Т. Г., Алексеева Н. Ю. Хроническая болезнь почек у пациентов с артериальной гипертензией. *Сибирский медицинский журнал*. 2010;4:24-26. [Andriyevskaya T. G., Alekseyeva N. Yu. Chronic kidney disease in patients with hypertension. *Sibirsky meditsinsky zhurnal*. – *Siberian medical journal*. 2010;4:24-26. (In Russ.).]
10. Есаян А. М. Хроническая болезнь почек: факторы риска, раннее выявление, принципы антигипертензивной терапии. *Медицинский совет*. 2017;12:18-25. [Esayan A. M. Chronic renal disease: risk factors, early detection, principles of antihypertensive therapy. *Meditsinsky sovet*. – *Medical advice*. 2017;12:18-25. (In Russ.).]
11. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные клинические рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8(112):7-37. [Moiseyev V. S., Mukhin N. A., Smirnov A. V. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. National clinical guidelines. *Rossysky kardiologichesky zhurnal*. – *Russian journal of cardiology*. 2014;8(112):7-37. (In Russ.).]
12. Мелентьева А. А., Барышева О. Ю., Тихова Г. П. Факторы влияния на выживаемость пациентов с хронической болезнью почек на гемодиализе. *Ученые записки Петрозаводского государственного университета*. 2015;6:60-66. [Melentyeva A. A., Barysheva O. Yu., Tikhova G. P. Survival rate impact factors in patients treated by hemodialysis for the chronic kidney disease. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta*. – *Scientific notes of Petrozavodsk State University*. 2015;6:60-66. (In Russ.).]
13. Мельник А. А. Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение. *Почки*. 2017;6(1):2-12. [Melnik A. A. Cardioresnal syndrome: diagnosis and treatment. *Pochki*. – *Kidneys*. 2017;6(1):2-12. (In Russ.).]
<https://doi.org/10.15407/internalmed2016.02.036>
14. Gao H., Liu S. Role of uremic toxin indoxyl sulfate in the progression of cardiovascular disease. *Life Sci*. 2017;15(185):23-29. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.07.027>
15. Цибулькин Н. А., Новожилова А. А., Хакимова Д. М. Кардиоренальный синдром: патогенез, клиническая картина. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(2):274-277. [Tsibulkin N. A., Novozhilova A. A., Khakimova D. M. Cardioresnal syndrome: pathogenesis, clinical picture. *Kazansky meditsinsky zhurnal*. – *Kazan medical journal*. 2016;97(2):274-277. (In Russ.).]
16. Collins A. J., Vassalotti J. A., Wang C., Li S., Gilbertson D. T. [et al.]. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53(3):71-77. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.07.057>
17. Ефремова Е. В., Шутов А. М. Клинические особенности, качество жизни и прогноз больных с хроническим кардиоренальным синдромом. *Нефрология*. 2015;19(2):63-67. [Efremova Ye. V., Shutov A. M. Clinical characteristics, quality of life and prognosis of patients with chronic cardioresnal syndrome. *Nefrologiya*. – *Nephrology*. 2015;19(2):63-67. (In Russ.).]
18. Ronco C., McCullough P., Anker S. D., Anand I., Aspromonte N. [et al.]. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *European Heart Journal*. 2010;31:703-711.
19. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А., Моисеев В. С. Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(4):4-11. [Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Yefremovtseva M. A., Moiseyev V. S. Cardioresnal interrelation: modern view. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. – *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010;9(4):4-11. (In Russ.).]
20. Anand I. S. Cardioresnal Syndrome: A Cardiologist's Perspective of Pathophysiology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(10):1800-1807.
21. Визир В. А., Березин А. Е. Кардиоренальный синдром. *Артериальная гипертензия*. 2011;2(16):100-109. [Vizir V. A., Berezin A. E. Cardioresnal syndrome. *Arterialnaya gipertenziya*. – *Hypertension*. 2011;2(16):100-109. (In Russ.).]
22. Милованова Л. Ю., Милованов Ю. С., Козловская Л. В., Мухин Н. А. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2013;6:17-24. [Milovanova L. Yu., Milovanov Yu. S., Kozlovskaya L. V., Mukhin N. A. New markers of cardio-renal links in chronic kidney disease. *Terapevtichesky arkhiv*. – *Therapeutic archive*. 2013;6:17-24. (In Russ.).]
23. Daveport A., Anker S. D., Mebazaa A., Palazzuoli A., Vescovo G. [et al.]. ADQI 7: the clinical management of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2077-2089.
24. Ronco C., Ronco F., McCullough P.A. A Call to Action to Develop Integrated Curricula in Cardioresnal Medicine. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2017;18(3):93-99.
25. Soni S., Fahuan Y., Ronco C., Cruz D. N. Cardioresnal syndrome: biomarkers linking kidney damage with heart failure. *Biomarkers in Medicine*. 2009;3(5):549-560.
26. Бова А. А. Кардиоренальный синдром: современное состояние проблем. *Медицинские новости*. 2013;6:27-33. [Bova A. A. Cardioresnal syndrome: the current state of the problem. *Meditsinskiye novosti*. – *Medical news*. 2013;6:27-33. (In Russ.).]
27. Веснина Ж. В., Арсеньева Ю. А. Кардиоренальный синдром: современные взгляды на проблему взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы. *Клиническая медицина*. 2012;7:8-13. [Vesnina Zh. V., Arsenyeva Yu. A. Cardioresnal syndrome: currents views of relationships between renal and cardiovascular diseases. *Klinicheskaya meditsina*. – *Clinical medicine*. 2012;7:8-13. (In Russ.).]
28. Rofe M. T., Goryainov P., Barashi R., Ben-Shoshan J., Keren G., Entin-Meer M. Cardiac Hypertrophy and Cardiac Cell Death in Chronic Kidney Disease. *Israel Medical Association Journal*. 2015;17(12):744-749.
29. Ter Maaten J. M., Damman K., Verhaar Damman M. C., Verhaar K. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(6):588-598. <https://doi.org/10.1002/ehfj.497>
30. Zhang J., Bottiglieri T., McCullough P. A. The Central Role of Endothelial Dysfunction in Cardioresnal Syndrome. *Cardioresnal Medicine*. 2017; 7(2):104-117.
31. Ronco C., Ronco F., McCullough P. A. Call to Action to Develop Integrated Curricula in Cardioresnal Medicine. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2017;18(3):93-99.
32. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Замятин М. Н. Причины возникновения и особенности течения острого панкреатита после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. *Анналы хирургии*. 2012;3:26-30. [Shevchenko Yu. L., Stoyko Yu. M., Zamyatin M. N. Causes occurrence and features of course of acute pancreatitis in patients after cardiac surgeries under cardiopulmonary bypass. *Annaly khirurgii*. – *The annals of surgery*. 2012;3:26-30. (In Russ.).]
33. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015;9(4):659-665. [Melnikova Yu. S., Makarova T. P. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazansky meditsinsky zhurnal*. – *Kazan medical journal*. 2015;9(4):659-665. (In Russ.).]
34. Aspromonte N., Gulizia M. M., Clerico A., Di Tano G., Emdin M. [et al.]. ANMCO/ELAS/SIBioC Consensus Document: biomarkers in heart failure. *European Heart Journal*. 2017;19(Suppl D):102-112.
35. Ronco C., Cicoira M., McCullough P. A. Cardioresnal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(12):1031-1042. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.077>
36. McCullough P. A., Kellum J. A., Haase M., Müller C., Damman K. [et al.]. Pathophysiology of the cardioresnal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the acute dialysis quality initiative (adqi). *Contributions to Nephrology*. 2013;182:82-98.
37. Руденко Т. Е., Кутырина И. М., Швецов М. Ю. Терапевтические стратегии лечения кардиоренального синдрома. *Лечащий врач*. 2012;1:71. [Rudenko T. E., Kutyrina I. M., Shvetsov M. Yu. Therapeutic strategies for the treatment of cardioresnal syndrome. *Lechashchy vrach*. – *Doctor*. 2012;1:71. (In Russ.).]

38. Clementi A., Virzi G. M., Brocca A., Ronco C. The Role of Endotoxin in the Setting of Cardiorenal Syndrome Type 5. *Cardiorenal Med.* 2017;7:276-283.
39. Сальников А. С., Сорокина Н. Н., Рукавишников М. Ю., Офицеров В. И. Белок, связывающий жирные кислоты, – серологический маркер поражений миокарда. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2012;32(1):86-91. [Salnikov A. S., Sorokina N. N., Rukavishnikov M. Yu., Ofitserov V. I. The protein that binds fatty acids is a serological marker of myocardial lesions. *Sibirsky nauchny meditsinsky zhurnal. – The Siberian scientific medical journal.* 2012;32(1):86-91. (In Russ.).]
40. Тукешева Б. Ш. Анализ диагностической значимости критериев кардиоренального синдрома у больных ишемической болезнью сердца. *Вестник Казахского национального медицинского университета.* 2013;1:67-69. [Tukeshева B. Sh. Analysis of diagnostic meaningfulness of criteria of cardiorenal syndrome for patients ischemic heart disease IHD. *Vestnik Kazakhskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta. – Bulletin of Kazakh National Medical University.* 2013;1:67-69. (In Russ.).]
41. Дзяк Г. В. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению. *Почки.* 2012;1:9-18. [Dzyak G. V. Cardiorenal syndrome: pathophysiology, verification, treatment. *Pochki. – Kidneys.* 2012;1:9-18. (In Russ.).]
42. Фергюсон М. А., Вайкар С. С. Установленные и вновь предлагаемые маркеры функции почек. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2013;11:3-11. [Ferguuson M. A., Vaykar S. S. The established and reintroduced markers of kidney functions. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – Clinical laboratory diagnostics.* 2013;11:3-11. (In Russ.).]
43. Shinichiro N., Shinichiro N., Yoshitaka I., Takaharuahata Y., Shunichi M. Renocardiovascular Biomarkers: from the Perspective of Managing Chronic. *Kidney Disease and Cardiovascular Disease. – Front Cardiovasc. Med.* 2017;4:10.
44. Алиева А. М. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2017;1:26-31. [Aliyeva A. M. Natriuretic peptides: use in modern cardiology. *Atmosfera. Novosti kardiologii. – Atmosphere. News of Cardiology.* 2017;1:26-31. (In Russ.).]
45. Лискова Ю. В., Столбова М. В., Стадников М. В. Нейроэндокринные маркеры хронической сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;5:319. [Liskova Yu. V., Stolbova M. V., Stadnikov M. V. Neuroendocrine markers of chronic heart failure: significance for diagnosis and prognosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – Modern problems of science and education.* 2015;5:319. (In Russ.).]
46. Brouwers F. P., de Boer R. A., van der Harst P., Voors A. A., Gansevoort R. T. [et al.]. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community based cohort: 11year follow up of PREVEND. *European Heart Journal.* 2013;34:1424-1431.
47. Алексеев А. В., Гильманов А. Ж., Гатиятуллина Р. С., Ракипов И. Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек. *Практическая медицина.* 2014;3(79):22-27. [Alekseyev A. V., Gilmanov A. Zh., Gatiyatullina R. S., Rakipov I. G. Recent biomarkers of acute renal injury. *Prakticheskaya meditsina. – Practical medicine.* 2014;3(79):22-27. (In Russ.).]
48. Уразаева Л. И., Максудова А. Н. Биомаркеры повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина.* 2014;1(80):125-130. [Urazayeva L. I., Maksudova A. N. Biomarkers of early renal injury: review of literature. *Prakticheskaya meditsina. – The practice of medicine.* 2014;1(80):125-130. (In Russ.).]
49. Искакова А. С. Цистатин С как маркер нарушения фильтрационной функции почек при кардиоренальном синдроме. *Вестник Казахского национального медицинского университета.* 2013;4(1):318-320. [Iskako-va A. S. Cystatin C is marker of renal filtration function impairment in cardiorenal syndrome. *Vestnik Kazakhskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta. – Bulletin of Kazakh National Medical University.* 2013;4(1):318-320. (In Russ.).]
50. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А., Моисеев В. С. Биомаркеры острого повреждения почек: современные представления и перспективы. *Терапевтический архив.* 2014;6:88-93. [Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Yefremovtseva M. A., Moiseyev V. S. Biomarkers of acute kidney injury: current views and prospect. *Terapevtichesky arkhiv. – Therapeutic archive.* 2014;6:88-93. (In Russ.).]

Сведения об авторах:

Зуева Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
тел.: 89122661554; e-mail: zt_2008@mail.ru

Жданова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой;
тел.: 89222095975; e-mail: nephrocentre@inbox.ru

Уразлина Светлана Евгеньевна, ассистент;
тел.: 89068150151; e-mail: urazlina70@mail.ru