

УДК 616.124-616.61

DOI: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93777

Мельник А.А.

Специализированный медицинский центр «Оптима-фарм», г. Киев, Украина

Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение

For cite: Pochki. 2017;6:2-14. doi: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93777

Резюме. В диагностике кардиоренального синдрома (КРС) находят широкое применение биологические маркеры, которые могут быть использованы для идентификации патофизиологической стадии КРС, оценки величины риска, прогноза и исхода, а также мониторинга эффективности лечения. Терапия КРС включает в себя назначение диуретиков, вазодилаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, нитратов и сердечных гликозидов. Одним из эффективных методов лечения КРС является применение методов заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром; биомаркеры КРС (кардиоспецифичные, кардиоренальные, гломерулярные, проксимальные, дистальные); лечение КРС (диуретики, вазодилаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нитраты, методы заместительной почечной терапии)

Кардиоренальный синдром (КРС) — это патологические взаимообусловленные состояния с вовлечением сердца и почек, развивающиеся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого органа. КРС включает различные острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка.

Почки, являясь органом, участвующим в важных метаболических процессах, регуляции гуморальной системы, процессах микроциркуляции, подвержены острым и хроническим воздействиям при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и влияют на формирование и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Почечная дисфункция ассоциирована с более высокой частотой рецидивов ишемии миокарда, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, серьезных геморрагических осложнений, острой сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и желудочков. Даже небольшое снижение функции почек значительно усугубляет течение основной кардиальной патологии, одновременно

увеличивая частоту осложнений и риск смерти, и, наоборот, снижение сократительной функции миокарда отражается на работе почек самым негативным образом. Необходимость раннего выявления поражения почек при сердечно-сосудистой патологии для оценки риска, выработки стратегии и тактики ведения пациентов способствовала появлению вначале таких понятий, как «кардиоренальный анемический синдром» (2003 г.) и «кардиоренальный континуум» (2005 г.). Непосредственно термин «кардиоренальный» или «ренокардиальный синдром» появился лишь в последние годы. Это не просто синдром взаимного отягощения, это синдром, при котором разные исходные факторы патогенеза приводят к активации во многом общих механизмов прогрессии заболевания.

В сентябре 2008 г. в Венеции на согласительной конференции ADQI (Acute Dialysis Quality Initiation), которая собрала ключевых лидеров в области нефрологии, реаниматологии, кардиохирургии, консервативной кардиологии и эпидемиологии, был утвержден термин «кардиоренальный синдром» и предложена его классификация [1, 2].

© «Почки», 2017

© Издатель Заславский А.Ю., 2017

© «Kidneys», 2017

© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для корреспонденции: Мельник Александр Александрович, кандидат биологических наук, руководитель проекта, специализированный медицинский центр «Оптима-фарм», г. Киев, Украина; e-mail: amelnik_@i.ua

For correspondence: Oleksandr Melnyk, Candidate of Biological Sciences, project manager, specialized medical center «Optima-pharm», Kyiv, Ukraine; e-mail: amelnik_@i.ua

В зависимости от патофизиологических и временных рамок развития кардиальной и почечной недостаточности КРС классифицируют с выделением 5 типов.

Классификация основных типов кардиоренального/ренокардиального синдромов в соответствии с ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative)

Тип 1. Острый КРС

Резкое снижение сердечной функции, ведущее к острой почечной недостаточности (ОПН).

Причины: острая сердечная недостаточность (ОСН), оперативные вмешательства на сердце, острый коронарный синдром (ОКС), контрастинодуцированная нефропатия после коронароангиографии [3–6].

Тип 2. Хронический КРС

Хроническая сердечная дисфункция, ведущая к хронической почечной недостаточности (ХПН). Причины: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, врожденные заболевания сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [7, 8].

Тип 3. Острый ренокардиальный синдром

Резкое снижение почечной функции, ведущее к развитию ОСН. Причины: острый отек легких при ОПН, аритмии, контрастинодуцированная нефропатия, ведущая к сердечной дисфункции [9].

Тип 4. Хронический ренокардиальный синдром

ХПН, ведущая к хронической сердечной дисфункции. Причины: гипертрофия миокарда левого желудочка при ХПН, кардиоваскулярная дисфунк-

ция при ХПН, аутосомно-доминантный поликистоз почек [10, 11].

Тип 5. Вторичный кардиоренальный синдром

Иные коморбидные состояния, ведущие к развитию сердечной и почечной дисфункции. Причины: сепсис, сахарный диабет, системная красная волчанка, саркоидоз, амилоидоз [12, 13].

Ранняя диагностика КРС позволяет своевременно начать необходимое лечение, предупредить развитие осложнений и снизить летальность, а иногда и предотвратить развитие тяжелой кардиоренальной патологии. В качестве точных, высоконадежных и специфических показателей поражения сердца и почек в настоящее время известны и охарактеризованы многочисленные биохимические маркеры, которые могут быть использованы для диагностики КРС (табл. 1).

Лечение КРС

Вопрос тактики лечения пациентов с одновременной дисфункцией почек и сердечно-сосудистой системы остается сложным. Это связано с тем, что подавляющее число проводимых исследований для установки алгоритма ведения пациентов с СН не учитывает вероятность параллельного поражения почек. Неоднородный характер течения заболевания у разных пациентов также препятствует разработке единой схемы терапии, гарантирующей ее успех. Терапия КРС включает в себя следующие мероприятия: назначение диуретиков, вазодилаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего

Таблица 1. Биохимические маркеры для диагностики КРС

№ п/п	Биомаркер	Биологические и патофизиологические свойства	Материал (сыворотка, плазма, моча); метод измерения	Характеристика
1	2	3	4	5
1. Кардиоспецифические биомаркеры				
1	Сердечный тропонин I (сTnI) [14–16, 43, 44]	Белок с молекулярной массой (м.м.) 26 кДа, являющийся ингибиторным компонентом тропонинового комплекса и контролирующей сокращение мышц. Подавляет взаимодействие между актином и миозином. Высвобождается в кровь после травмы миокарда (некроз и апоптоз)	Сыворотка; иммуноанализ	Высокоспецифичный для ОИМ. Очень чувствительный (предел обнаружения — 5 пг/мл), предиктивный, надежный маркер
2	Сердечный тропонин T (сTnT) [14–16, 42–44]	Белок с м.м. 39 кДа, присоединяющийся к тропомиозиновому комплексу и действующий как усилитель сигнала. Высвобождается в кровь при травме миокарда (некроз и апоптоз)	Сыворотка; иммуноанализ	Очень специфичный для ОИМ. Чувствительный, предиктивный, надежный маркер
3	Высокочувствительный тропонин T (hsTnT) [45]	Уровень hsTnT повышается у пациентов с ХПН вследствие инфаркта миокарда, ишемии, кардиального стресса, вентрикулярного фиброза, гипертрофии левого желудочка, воспаления, эндотелиальной дисфункции и других повреждений сердца	Сыворотка; иммуноанализ	Чувствительный и специфичный маркер у пациентов с ХПН при повреждении сердца. Набор для определения: Troponin T assay, 4-я генерация, предел обнаружения — 3 пг/мл

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
4	Галектин-3 [17–20, 46, 47]	Белок с м.м. 30 кДа. Является участником многих биологических процессов, таких как фиброз миокарда, эндогенное воспаление, рост и пролиферация клеток, апоптоз, является индуктором миграции макрофагов и др. В настоящее время обобщены последние достижения в области исследований галектина-3 с акцентом на роль в развитии сердечной недостаточности, прогрессировании фиброза предсердий, ремоделировании сердца	Плазма; иммуноанализ	При проведении клинических исследований было установлено, что экспрессия галектина-3 возрастает у пациентов с функцией выброса левого желудочка независимо от этиологии СН, что послужило поводом рассматривать плазменное содержание галектина-3 как маркер последней. Галектин-3 соотносится с тяжестью СН (чем выше функциональный класс, тем выше уровень галектина-3, тем более высокими являются показатели смертности)
5	Натрийуретический пептид В-типа (P-BNP) [21]	Секретируется желудочками сердца в ответ на чрезмерное растяжение кардиомиоцитов. Высвобождается у больных с ОСН	Сыворотка; иммуноанализ	Высокая чувствительность и специфичность
6	Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) [15]	Секретируется при миокардиальном поражении	Сыворотка; иммуноанализ	Идентификация пациентов с коронарной недостаточностью. Направленный мониторинг и динамическое наблюдение в течение терапии пациентов с коронарной недостаточностью. Диагностика дисфункций левого желудочка. Оценка риска возникновения вторичного ОИМ. Независимый фактор риска внезапной смерти
7	Креатинкиназа МВ (СК-МВ) [22]	Изофермент креатинкиназы, высвобождается из поврежденного миокарда	Сыворотка; колометрический метод	Хороший биомаркер (AUC – ROC = 0,77)
8	Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (h-FABP) [22]	Цитозольный транспортный белок с м.м. 15 кДа, ответственный за транспорт жирных кислот и других липофильных веществ внутри клетки. При некрозе миокарда быстро попадает в кровь	Сыворотка; иммуноанализ	Преимущества h-FABP как маркера некроза клеток сердца: небольшая молекулярная масса и локализация в цитоплазме, т.е. раннее появление в кровяном русле больных, высокая концентрация в клетках сердца, наличие кардиоспецифичной изоформы <i>Примечание: недостаточно данных о прогностическом и диагностическом значении при ОКС.</i>
9	Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2) (ST-2) [18, 48–51]	Новый маркер, использующийся для прогнозирования и стратификации риска развития СН, прогнозирования неблагоприятных исходов и смерти пациентов с подтвержденным диагнозом СН, развития ССЗ в будущем, а также использующийся для мониторинга и подбора наиболее эффективной терапии больных с СН	Плазма; иммуноанализ	ST2 позволяет установить диагноз СН у больных еще на бессимптомной стадии заболевания. Используется при обследовании пациентов, обратившихся по поводу острой боли в груди, у пациентов с ОИМ и больных с терминальной стадией СН. ST2 имеет четкий cut-off, равный 35 нг/мл. ST2 — предиктор риска развития СН в популяции в целом
10	Дифференцирующий фактор роста 15 (GDF-15) [52]	Стрессовый белок с м.м. 62 кДа или трансформирующий фактор роста (также известный как ингибитор цитокина 1 макрофагов). Обладает защитным действием на коронарную артерию. Повышается при повреждении миокарда и фиброзе	Сыворотка; иммуноанализ	Хороший биомаркер (AUC – ROC = 0,804). Прогностический маркер при хроническом повреждении сердца и остром коронарном синдроме

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
2. Кардиоренальные биомаркеры				
1	β_2 -микроглобулин (β_2 -M) [23, 53, 54]	Белок с м.м. 11,8 кДа. Присутствует на поверхности ядросодержащих клеток в качестве легкой цепи антигена главного комплекса гистосовместимости — HLA	Моча, сыворотка; иммуноанализ, турбидиметрический метод	β_2 -M играет двойную роль: как маркер при повреждении сердца и почек. Уровень β_2 -M в крови возрастает при почечной недостаточности (снижении почечного клиренса). Определение β_2 -M в моче используют в качестве маркера поражения проксимальных канальцев почек. Увеличение уровня β_2 -M в моче отмечено при ренопаренхимных, врожденных нефропатиях, а также при хронической почечной недостаточности вследствие первичного поражения почек. Нарушения функций почечных канальцев при ХСН существенно усугубляются наличием первичной нефропатии. Существует сильная позитивная корреляция между уровнем β_2 -M и NT-proBNP
2	Тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 (TIMP-1) [23]	Является ингибитором деградации матрикса и экспрессируется при фиброзе. Отражает структурно-функциональные изменения предсердий	Плазма; иммуноанализ	Используется у больных ИБС с повышенным риском развития ишемического и/или постинфарктного ремоделирования сердца при манифестации ХСН. Состояние коллагенового матрикса TIMP-1 может рассматриваться как новый независимый прогностический маркер ишемической дисфункции миокарда, фиброза левого желудочка при ХСН. Отмечена сильная положительная корреляция между уровнями β_2 -M и TIMP-1 и тяжестью кардиоренального повреждения
3	Натрийуретический пептид С-типа (НУП С-типа) [24–26]	НУП С-типа почечного происхождения супрессирует пролиферацию фибробластов и выработку коллагена. Такие факторы, как гипоксия, цитокины и факторы фиброзного роста, стимулируют его продуцирование. НУП С-типа в моче отражает почечное структурное ремоделирование и определяется у пациентов с острым повреждением сердца	Сыворотка, иммуноанализ	Играет двойную роль: как маркер при повреждении сердца и маркер почечного ремоделирования (включая тубулоинтерстициальный фиброз)
3. Почечные специфические биомаркеры				
<i>3.1. Гломерулярные биомаркеры</i>				
1	Альбумин [27]	Белок с м.м. 65 кДа. Основная роль альбумина — участие в поддержании коллоидно-осмотического давления объема циркулирующей крови, а также транспорт и депонирование различных веществ	Кровь, моча; колориметрический, иммунотурбидиметрический	Экскреция альбумина возрастает при изменениях свойств почечного фильтра, приводящих к снижению селективности в фильтрации заряженных молекул, а также при патологии канальцев. Увеличение экскреции альбумина с мочой более характерно для патологии клубочков, чем канальцев почек

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
2	Общий белок мочи [27]	Увеличение общего белка в моче связано с гломерулярной фильтрацией и тубулярной реабсорбцией	Моча; колориметрический	Повышенные значения при диабетической нефропатии, нефротическом синдроме, гломеруло-нефрите, поражении почечных канальцев, лекарственно-индуцированной нефротоксичности
3	Альфа 1-микроглобулин (АМГ) [28]	Представляет собой гликопротеид с м.м. 33 кДа. Синтезируется главным образом в печени и содержится в различных жидкостях организма. Уровень АМГ в моче имеет клиническую значимость при диагностике канальцевой протеинурии, поскольку АМГ фильтруется в клубочках и подвергается реабсорбции в проксимальных отделах канальцев	Моча; иммунотурбидиметрический	Повышенные концентрации АМГ в моче указывают на повреждение почечных канальцев, которое может возникнуть при нефритах, диабетической нефропатии, отравлениях тяжелыми металлами или приеме нефротоксичных препаратов. Используется как маркер тубулярной дисфункции у детей при высоком риске острого повреждения почек
4	Цистатин С [29]	Представляет собой белок с низким молекулярным весом (13 кДа), который свободно фильтруется через клубочковую мембрану, так как уровень цистатина С относительно стабилен в системной циркуляции, то это свойство позволяет рассматривать цистатин С как показатель, способный отражать функцию почек	Сыворотка; иммунотурбидиметрический	Является ранним маркером для определения острого повреждения почек после кардиохирургических вмешательств. Высокочувствительный маркер для кардиоренального синдрома 1-го типа, точный эндогенный маркер скорости клубочковой фильтрации. Высокочувствительный маркер сердечно-сосудистых событий, независимый от таких кардиомаркеров, как кардиальные тропонины, натрийуретические пептиды, С-реактивный белок и др.
5	Белок-10, интерферон-индуцируемый [28]	Белок с м.м. 8,7 кДа. Секретируется некоторыми типами клеток в ответ на индукцию γ -интерферона. Обладает плейотропными функциями, включая стимуляцию моноцитов, миграцию НК- и Т-клеток, регуляцию Т-клеток и созревание клеток — предшественников костного мозга, модуляцию экспрессии молекул адгезии и ингибирование ангиогенеза	Сыворотка, иммуноанализ	Чувствительный и специфичный маркер при остром повреждении почек (чувствительность — 85 %, специфичность — 80 %)
3.2. Проксимальные тубулоспецифические маркеры				
1	Молекула повреждения почек 1 (KIM-1 — kidney injury molecule 1) [30]	Является гликопротеином, принимающим участие в клеточном взаимодействии. Концентрация KIM-1 увеличивается в проксимальных отделах нефрона при остром повреждении почек разного генеза. Белок также известен как TIM-1, так как экспрессируется на низком уровне субпопуляциями активированных Т-клеток. KIM-1 активируется сильнее других белков при повреждении клеток почек и локализован преимущественно в апикальной мембране проксимальных эпителиальных клеток	Моча; иммуноанализ	KIM-1 обладает свойствами идеального маркера почечного повреждения. KIM-1 выявляет повреждение канальцев у больных хронической болезнью почек (ХБП) с протеинурией и позволяет оценить успешность терапии. Маркер способен отличить ишемическое повреждение от преренальной азотемии. Его экспрессия отсутствует в здоровой почке и резко повышается в апикальной мембране проксимального тубулярного эпителия при повреждении, персистируя до полного восстановления функции канальцев.

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
				FDA и EMEA включили KIM-1 (вместе с NGAL) в ограниченный список маркеров почечного повреждения, используемых в протоколах создания новых лекарств
2	Кластерин [29]	Гликопротеин с м.м. 75–80 кДа, связанный дисульфидными связями. Кластерин участвует во многих физиологических процессах: рекрутинге фагоцитов, индукции агрегации, ингибировании апоптоза, вовлечен в процессы ремоделирования мембран, участвует в транспорте липидов и гормонов, ингибирует матриксные металлопротеиназы. Является одним из факторов, гомологичных рестрикции	Моча; иммуноанализ	Концентрация кластерина в моче является полезным клиническим маркером тяжести повреждения почечных канальцев. Измерение уровня кластерина в моче может помочь в дифференциальной диагностике тубулярной и клубочковой форм протеинурии. Иммуноокрашивание показывает гиперэкспрессию кластерина в образцах почек человека с поликистозом, острым и хроническим отторжением при трансплантации почки
3	α -глутатион S-трансфераза (α -GST) [31]	Тубулярный фермент, высвобождающийся из проксимальных или дистальных тубулярных клеток и коррелирующий с тяжестью повреждения клеток. Утилизирует глутатион в реакциях с участием широкого круга компонентов, включающих канцерогены, лекарственные средства и продукты окислительного стресса. Играет ключевую роль в детоксикации данных веществ	Моча; иммуноанализ	Хороший биомаркер (AUC – ROC = 0,893)
4	Липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL) [30]	Белок с м.м. 25 кДа. Накапливается в гранулах нейтрофилов. Экспрессируется многими тканями, его синтез эпителиальными клетками, в том числе и в проксимальных канальцах, стимулируется при воспалении	Моча; иммуноанализ	Увеличение концентрации NGAL в моче является ранним биохимическим маркером острого повреждения почек у кардиохирургических больных, при трансплантации почек. Рост концентрации NGAL в моче наблюдается при ОПН, остром тубулярном некрозе или тубулоинтерстициальной нефропатии. При ОПН NGAL из плазмы крови поступает в почки, фильтруется и реабсорбируется в проксимальных канальцах. При повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня NGAL как в сыворотке (в 7–16 раз), так и в моче (в 25–1000 раз!). Любая экскреция NGAL в мочу происходит только тогда, когда она связана с повреждением проксимальных ренальных канальцев. Уровни NGAL являются диагностическими и прогностическими при ОПН
5	N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (NAG) [32]	Лизосомальный фермент, присутствующий во многих тканях организма. Наиболее высокая активность NAG выявлена в почках, где фермент секретируется эпителием проксимальных канальцев и участвует в деградации мукополисахаридов и гликопротеинов	Моча; фотометрический или иммуноанализ	Повышение активности NAG в моче рассматривается как специфический маркер раннего, субклинического повреждения проксимальных канальцев и окружающей их соединительной ткани при острых и хронических заболеваниях почек. Хороший биомаркер (AUC – ROC = 0,863)

1	2	3	4	5
		В норме из-за высокой молекулярной массы (~ 140 кДа) NAG не проходит через гломерулярный барьер. При повреждении клеток эпителия происходит высвобождение NAG, что приводит к увеличению концентрации фермента в первичной моче		
6	Интерлейкин-18 (IL-18) [33]	Относится к провоспалительным цитокинам, вырабатываемым проксимальным трубчатым эпителием после действия факторов нефротоксичности, выделяется при ишемии. Определение IL-18 в моче позволяет определить на самой ранней стадии почечное повреждение, вызванное ишемией или нефротоксинами. IL-18 является показателем тяжести острой почечной недостаточности и повышенного риска летального исхода	Моча; иммуно-анализ	IL-18 выявляется в моче пациентов с ОПН ишемического происхождения в самых ранних сроках (4–6 ч, достигая пика к 12 ч) после воздействия повреждающего фактора. Кроме диагностической функции, IL-18 может иметь прогностическое значение в отношении продолжительности ОПП и сроков восстановления почечной функции. Повышение концентрации IL-18 в моче является не только маркером острого повреждения почек, но и предиктором летальности у больных в критическом состоянии
7	Трефоиловый фактор 3 (TFF-3) [29]	Пептид (40 аминокислот), синтезируется и выделяется наряду с муцинами, клетками мукозального эпителия. Взаимодействуя с муцинами, TFF-3 формирует так называемый защитный мукозальный барьер и способствует процессу регенерации. Экспрессия TFF-3 осуществляется бокаловидными клетками в тонком и толстом кишечнике	Моча; иммуно-анализ	TFF-3 чрезвычайно устойчив к действию протеолитических ферментов и оказывают мощное регуляторное воздействие, находясь в просвете желудочно-кишечного тракта. Продукция TFF-3 многократно возрастает при образовании дефекта эпителиального пласта при ряде хронических воспалительных заболеваний. TFF-3 коррелирует с IL-6 и -8
8	Белок, связывающий жирные кислоты (L-тип) (L-FABP) [32]	Экспрессируется в тканях с активным метаболизмом жирных кислот. Его основная функция — участие во внутриклеточном транспорте длинноцепочечных жирных кислот, подвергающихся затем β -окислению в митохондриях. L-FABP почти не обнаруживается в моче здорового человека, но его экскреция значительно возрастает при ишемии. Играет роль в уменьшении клеточного оксидативного стресса	Моча; иммуно-анализ	Установлена роль мочевого L-FABP как перспективного биомаркера хронических заболеваний почек и ОПН. Уровень L-FABP в моче значительно возрастает у пациентов с потребностью в заместительной почечной терапии. Показан защитный эффект L-FABP в отношении тубулоинтерстициальных структур почки при перегрузке проксимальных канальцев белком, а также при односторонней обструкции мочеточника
9	π -глутатион-S-трансфераза (π -GST) [32]	Тубулярный фермент, который присоединяет восстановленный глутатион к различным экзогенным и эндогенным гидрофобным электрофилам. Высвобождается из проксимальных или дистальных тубулярных клеток и коррелирует с тяжестью повреждения клеток	Моча; иммуно-анализ	Отличный биомаркер (AUC – ROC = 0,929)
10	γ -глутамил-транспептидаза (γ -ГТ) [32]	Фермент, участвующий в обмене аминокислот. Данный фермент в большом количестве находится в почках, желчных ходах, печени. Наибольшая активность фермента отмечена в почках. Тубулярный фермент высвобождается из проксимальных или дистальных тубулярных клеток и коррелирует с тяжестью поражения клеток	Моча; иммуно-анализ	Отличный биомаркер (AUC – ROC = 0,95)

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
11	Щелочная фосфатаза [32]	Фермент, катализирующий гидролиз ортофосфатных моноэфиров с отщеплением фосфатной группы	Моча; иммуноанализ	Хороший биомаркер (AUC – ROC = 0,863)
12	Ретинолсвязывающий белок (РСБ) [30]	Низкомолекулярный белок с м.м. 21 кДа. Синтезируется в печени и является основным переносчиком витамина А в крови. РСБ в моче является перспективным биомаркером ранней тубулоинтерстициальной травмы почек	Моча; иммуноанализ	РСБ используется в качестве раннего маркера дисфункции трансплантата после пересадки почки. Уровень РСБ мочи значительно повышается при гипертонической нефропатии, лекарственной нефротоксичности
13	Фетуин А [30]	Белок, который синтезируется в печени и играет роль в регуляции активности инсулина, воспалительных процессах и др.	Моча; иммуноанализ	Низкий уровень фетуина А коррелирует с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний при ХПН
14	Натрийводородный обменник 3 (NHE-3) [30]	Локализован в основном в апикальной мембране тубулярных клеток и клетках толстого отдела восходящей петли Генле. Является транспортером натрия в почечных канальцах, осуществляет проксимальную реабсорбцию 60–70 % отфильтрованного натрия и бикарбоната	Моча; иммуноанализ	Диагностический маркер тубулярного повреждения при ОПН
15	Богатый цистеином белок 61 (CYR61) [30]	Белок, связанный с внеклеточным матриксом и играющий важную роль в регуляции клеточной адгезии, миграции, пролиферации, экспрессии генов, дифференцировке и выживании клеток после повреждения	Моча; иммуноанализ	Синтез CYR61 в проксимальных канальцах начинается в течение одного часа после эпизода ишемии, достигает максимума через 4–8 часов и остается повышенным в течение 24 часов
16	Нетрин-1 [31]	Ламининовый белок. После инсульта секретируется в мочу в течение 1 часа после функционального повреждения и увеличивается в 30–40 раз в течение 3 часов, достигая пика к 6 часам. Увеличение нетрина 1 в моче может быть обусловлено стимуляцией синтеза белка и последующим его высвобождением	Моча; иммуноанализ	Потенциальный универсальный маркер гипоксии и нефротоксичности. Применяется при различных острых повреждениях почек
17	Фактор роста гепатоцитов (HGF) [30]	Является паракринным многофункциональным плейотропным цитокином. HGF представляет собой гепаринсвязывающий гликопротеин, секретируется в качестве биологически неактивного белка-предшественника, состоящего из одной последовательности аминокислот	Сыворотка; иммуноанализ	Чувствительный и специфичный маркер при остром повреждении почек (чувствительность — 91 %, специфичность — 94 %). Отличный маркер при ОПП (AUC – ROC = 0,96)
3.3. Дистальные тубулоспецифические маркеры (включая NGAL, α-GST, кластерин, H-FABP)				
1	Кальбиндин-D28k [34]	Кальбиндин является витамин-D-зависимым регулятором гомеостаза кальция. Кальбиндин транспортирует кальций через энтероциты к базолатеральной стороне энтероцита, где кальций секретируется в кровяное русло посредством кальциевых каналов	Моча; иммуноанализ	Витамин-D-зависимый кальцийсвязывающий белок D28 обнаружен в дистальных канальцах и является маркером их повреждения. У пациентов, которые принимают цисплатин, уровни кальбиндина-D28k мочи значительно увеличены на 8-й день после начала приема лекарственного препарата
4. Маркеры собирательных трубочек (включая кальбиндин-D28k)				
1	Ренальный папиллярный антиген-1 (RPA-1) [29]	Имеет высокую экспрессию в собирательных канальцах. Высокие уровни антигена определяются после воздействия соединений, вызывающих почечный папиллярный некроз	Сыворотка; иммуноанализ	FDA утвердил RPA-1 для клинического использования

1	2	3	4	5
5. Другие маркеры				
1	Тканевый ингибитор металлопротеиназы 2 (TIMP-2) [35–38]	Обладает свойствами, присущими всем тканевым ингибиторам металлопротеиназ, а также собственными уникальными свойствами. К уникальным свойствам TIMP-2 относится связывание С-концевого домена с гемопексинподобным доменом прометаллопротеиназы-2. Это взаимодействие необходимо для активации на клеточной поверхности про-MMP-2 активной MMP-14. TIMP-2 также обладает другими функциями, не связанными с ингибированием MMP	Сыворотка; иммуноанализ	Хороший ранний биомаркер для острого повреждения почек (AUC – ROC = 0,81, 4 ч после операции на сердце). Хороший высокочувствительный маркер для острого повреждения почек (AUC – ROC = 0,85)
2	Белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7) [35–38]	Маркер клеточного стресса, индуцируемый при различных повреждениях	Сыворотка; иммуноанализ	Пациенты после операции на сердце или пациенты с высоким риском острого повреждения почек
3	Интерлейкин-6 (IL-6) [39]	Гликопротеид с м.м. 19 кДа. Относится к цитокинам воспаления. Источник продукции IL-6 — клетки иммунной системы, а также фибробласты, кератиноциты, хондроциты и др. IL-6 выделяется также опухолевыми клетками различной гистологической природы. IL-6 является мультифункциональным цитокином. Оказывает существенное влияние на многие органы и системы: кровь, печень, иммунную систему, обмен веществ. IL-6 снижает синтез альбумина и преальбумина	Сыворотка; иммуноанализ	Диагностический маркер для кардиоренального синдрома 1-го типа
4	Ангиотензиноген [40]	Является сывороточным белком альфа-глобулиновой фракции (альфа2-глобулин), синтезируемым в печени, с м.м. 62 кДа. Является частью ренин-ангиотензиновой системы, играющей ключевую роль в регуляции кровяного давления, ренальной гемодинамики, водного и электролитного гомеостаза. Предшественник физиологически активных пептидов, ангиотензина II и ангиотензина III. Основной субстрат ангиотензин-превращающего фермента	Сыворотка; иммуноанализ	Хороший специфический маркер для острого повреждения почек (AUC – ROC = 0,84)
5	Активирующий транскрипционный фактор 3 (ATF3) [41]	Транскрипционный фактор в экзосомах мочи. При повреждении почек присутствует в экзосомах мочи, содержащих внутриклеточные белки	Моча; иммуноанализ	Диагностический маркер у пациентов с острым повреждением почек

Примечания: AUC — *under area curve* — площадь под кривой ROC; ROC — *receiver operating characteristics* — кривая ошибок.

фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II, нитратов и сердечных гликозидов. Также одним из эффективных методов лечения тяжелого, рефрактерного к медикаментозной терапии КРС является применение методов заместительной почечной терапии (ЗПТ). Методы ЗПТ, такие как ультрафильтрация, гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализация, широко применяются в нефрологической практике и терапии критических состояний. Положительный эффект ультрафиль-

трации как компонента ЗПТ обусловлен устранением гипергидратации, уменьшением нагрузки на сердце за счет снижения венозного возврата, что в конечном итоге отражается на улучшении сократительной функции сердца.

Лечебная тактика при КРС 1-го типа

Ввиду патофизиологических механизмов развития КРС 1-го типа терапия этого состояния направлена на сохранение и улучшение сердечного

выброса и перфузии почек. При этом существующие высокое венозное, внутрибрюшное давление и ренальный застой обуславливают применение диуретиков и вазодилататоров на ранних этапах лечения [55]. Целью назначения диуретиков является снижение объема внеклеточной жидкости со скоростью, обеспечивающей адекватное время для ее перехода в сосудистое русло из интерстиция [56]. Применение петлевых диуретиков у пациентов с нарушением функции почек предпочтительнее тиазидов, хотя они могут повышать риск внезапной сердечной смерти и тромбоэмболических осложнений. Непрерывное внутривенное введение диуретика традиционно считается более эффективным при тяжелой острой СН [57]. Однако применение больших доз петлевых диуретиков может осложниться электролитным дисбалансом, гиповолемией и гиперактивизацией нейрогормональных систем, что усугубит ОПП, а феномен торможения действия диуретика и постдиуретическая задержка натрия уменьшат восприимчивость к мочегонным препаратам. Ультрафильтрация является хорошей альтернативой петлевых диуретиков для коррекции гиповолемии при острой СН и ухудшении функции почек. Роль иАПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II в профилактике КРС пока не ясна, хотя существуют данные об их положительном влиянии на СКФ [58]. Терапия антагонистами альдостерона связана с риском развития тяжелой гиперкалиемии [59]. При снижении артериального давления и почечной перфузии в терапию могут быть включены добутамин или ингибиторы фосфодиэстеразы [60]. Инотропная поддержка при острой и декомпенсированной ХСН существенно улучшает клинический статус пациентов. Левосимендан — ингибитор фосфодиэстеразы с кальцийсенсibiliзирующим эффектом, обладающий положительным инотропным эффектом, сравнимым с добутамином, также повышает СКФ. Несиритид — рекомбинантный мозговой натрийуретический пептид, действующий на рецепторы, с собственной гуанилатциклазной активностью в гладкомышечных клетках сосудов и эндотелиальных клетках, вызывающий увеличение внутриклеточной концентрации цГМФ, дилатацию вен и артерий, дозозависимое снижение артериального давления. Кроме того, несиритид слегка увеличивает натрийурез, используется в лечении острой СН, снижает пред- и постнагрузку, сопротивление в легочных сосудах и увеличивает фракцию выброса левого желудочка. Вызывая дилатацию почечных афферентных артериол и снижение реабсорбции натрия, он также способствует оживлению диуреза [61]. Антагонисты рецепторов вазопрессина и аденозина считаются перспективными в лечении пациентов с КРС. Антагонисты аденозиновых A1-рецепторов способствуют не только сохранению почечной функции, но и реверсии резистентности к диуретикам у лиц с декомпенсированной СН и КРС [62].

Лечебная тактика при КРС 2-го типа

Терапевтические подходы направлены на устранение и лечение причин и/или заболеваний, приводящих к поражению сердечно-сосудистой системы и прогрессированию ХСН. Важную роль в профилактике КРС 2-го типа играет оптимальное управление балансом натрия и экстрацеллюлярной жидкости, что достигается при низкосолевой диете и адекватном использовании диуретических препаратов [63]. Лекарственными средствами, снижающими заболеваемость и смертность, потенциально замедляющими прогрессирование ХСН, являются иАПФ, бета-адреноблокаторы, АРА и антагонисты альдостерона. Помимо данных препаратов используются комбинации нитратов и гидралазина. Для этих пациентов типично наличие гипervолемии, что требует усиления диуретической терапии. При этом предпочтение отдается комбинациям умеренных доз петлевого диуретика с другими диуретиками, поскольку повышение доз петлевых диуретиков ассоциировано с неблагоприятными исходами, вследствие добавочной активации нейрогуморальных механизмов [64]. Коррекция анемии, часто встречающейся при КРС 2-го типа, приводит к повышению толерантности к физической нагрузке и снижает степень СН [65].

Лечебная тактика при КРС 3-го типа

При КРС 3-го типа ОПП может развиваться как первично (на фоне острого гломерулонефрита или пиелонефрита), так и вторично (при рентгеноконтрастной или послеоперационной нефропатии), когда присоединение сердечной дисфункции является нередким и опасным осложнением. Причиной острой СН при ОПП прежде всего является задержка натрия и воды, которую можно предупредить путем своевременной коррекции гипervолемии [66]. Кроме того, уремия, кислотно-щелочной и электролитный дисбаланс (метаболический ацидоз) негативно влияют на сократительную способность миокарда и его восприимчивость к катехоламинам. Своевременное устранение электролитных нарушений предотвращает аритмии и связанные с ними гемодинамические сдвиги. Профилактика ОПП, его адекватная коррекция с использованием протективной ренальной терапии могут предотвратить и кардиальные осложнения.

Лечебная тактика при КРС 4-го типа

Чрезвычайно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно в терминальной стадии, может быть связан с сочетанным воздействием как традиционных, так и почечных факторов риска [67]. Наряду с модификацией обычных факторов сердечно-сосудистого риска целью превентивной концепции для снижения частоты КРС 4-го типа является торможение скорости про-

грессирования ХБП. Основу нефропротективной стратегии составляют иАПФ и АРА, обладающие антипротеинурическим, антигипертензивным и антипролиферативным эффектами. В крупном рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 1513 больных с СД 2-го типа и нефропатией, у пациентов, получающих АРА, снижение альбуминурии более 50 % коррелировало с уменьшением риска ХСН на 27 %. Несмотря на то, что в рандомизированных клинических исследованиях при ХСН доказана польза назначения иАПФ, АРА, бета-адреноблокаторов и антагонистов альдостерона, данные об их эффективности и безопасности у пациентов с нарушением функции почек ограничены. Только небольшой части больных ХБП назначаются эти препараты для лечения ХСН. У некоторых больных может развиваться интрадиализная гипотония на фоне приема иАПФ. Другую группу нефропротективных препаратов составляют ингибиторы ГМКоА-редуктазы (статины), нормализующие показатели липидного обмена, оказывающие антипротеинурическое действие, уменьшающие риск сердечно-сосудистых осложнений. Доказана их польза у больных с нефротическим синдромом, ишемической болезнью почек, 3-й стадией ХБП. Дополнительная стратегия лечения КРС 4-го типа включает коррекцию анемии, фосфорно-кальциевого обмена и обеспечение адекватного диализа. При сочетанном назначении препаратов железа и эритропоэтина у больных с ХБП и ХСН отмечалось улучшение систолической функции левого желудочка и торможение прогрессирования ХБП. Для предупреждения перегрузки объемом и развития сердечной недостаточности следует минимизировать междиализную прибавку веса. Адекватный контроль натрия (ограничение в диете, низкое содержание в диализате) уменьшают потребность в ультрафильтрации, снижают развитие интрадиализной гипотонии и эпизодов повторного ишемического «оглушения» сердца и мозга. У больных с ХБП оптимальная риск-модифицирующая или кардиопротективная терапия не всегда возможна из-за ухудшения соотношения «риск — польза» [68]. Это может быть одной из причин высокой частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ХБП.

Лечебная тактика при КРС 5-го типа

Состояния, которые одновременно приводят к острому/хроническому патологическому взаимодействию «сердце — почки», чрезвычайно разнообразны. К ним относятся: системные и инфекционные заболевания, опухоли, осложнения лекарственной терапии, амилоидоз, сахарный диабет и др. Механизмы развития этого типа КРС сложны и требуют уточнения. Поэтому лечение на сегодняшний день заключается в воздействии на основную причину заболевания. При лечении этой патологии применяются те же принципы, что

и при КРС 1-го и 3-го типов. Использование интенсивной ЗПТ среди пациентов с сепсисом показало, что очищение крови может играть большую роль в улучшении функционального состояния миокарда при обеспечении оптимального клиренса [69].

Таким образом, наличие КРС в настоящее время является мультидисциплинарной проблемой, требующей усилий клиницистов разных специальностей. Изучение причин и механизмов формирования типов КРС, раннее выявление биомаркеров повреждения и факторов риска помогут определить оптимальные методы коррекции КРС с целью улучшения выживаемости и повышения качества жизни пациентов. Понимание врачами-клиницистами сложной взаимосвязи кардиальной и почечной дисфункции, механизмов формирования КРС, применение этих знаний на практике будут способствовать улучшению диагностики, своевременному лечению и профилактике тяжелых осложнений кардиоваскулярной и почечной патологии и предотвращению их прогрессирования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 4;52(19):1527-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
2. Ronco C. Cardiorenal and renocardial syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs.* 2008;31(1):1-2. PMID: 18286448.
3. Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E, Mukherjee D, Otten RF, LaBounty TM, Emery MS, Eagle KA, Froehlich JB. Prognostic Value of Treatment and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2007 Apr 1;99(7):939-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.058.
4. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B; Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J.* 2006 May;27(10):1216-22. PMID: 16624834. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi859.
5. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, Lichtman JH, Cheng S, Watnick SG, Krumholz HM. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail.* 2003 Feb;9(1):13-25. PMID: 12612868. DOI: 10.1054/jcaf.2003.3.
6. Ronco C, Bellomo R, McCullough PA. Cardiorenal Syndrome in Critical Care. *Contr Nephrol.* 2010; Based Karger, 2010;165.
7. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR, Love TE, Aban IB, Shlipak MG. Chronical Kidney Disease Associated Mortality in Diagnostic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study. *Am J Cardiol.* 2007 Feb 1;99(3):393-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.042.
8. Campbell RC, Sui X, Filippatos G, Love TE, Wahle C, Sanders PW, Ahmed A. Association of chronic kidney disease with outcome in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jan;24(1):186-93. doi: 10.1093/ndt/gfn445.
9. Roghi A, Savonitto S, Cavallini C et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-

- term mortality. *J Cardiovasc Med.* 2008;9:375-381. doi: 10.2459/JCM.0b013e3282eee979.
10. Coresh JJ, Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease is common: What do we do next? *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1122-1125. doi: 10.1093/ndt/gfn117.
11. McClellan WM. The epidemic of renal disease — what drives it and what can be done? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(6):1461-1464. doi: 10.1093/ndt/gfi317.
12. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcome and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* 2009 May;35(5):871-81. doi: 10.1007/s00134-008-1367-2.
13. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun 4;41(11):2004-9. PMID: 12798573.
14. Wallace KB, Hausner E, Herman E, Holt GD, MacGregor JT et al. Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity. *Toxicol Pathol.* 2004 Jan-Feb;32(1):106-21. DOI: 10.1080/01926230490261302.
15. Palazzuoli A, McCullough PA, Ronco C, Nuti R. Kidney disease in heart failure: the importance of novel biomarkers for type I cardiorenal syndrome detection. *Intern Emerg Med.* 2015;10:543-554.
16. Pruet AE, Lee AK, Patterson JH, Schwartz TA, Glotzer JM et al. Evolution of biomarker guided therapy for heart failure: current concepts and trial evidence. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11:80-89.
17. McCullough PA, Jeffries JL. Novel markers and therapies for patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med.* 2015;128:312.
18. Pruet AE, Lee AK, Patterson JH, Schwartz TA, Glotzer JM et al. Evolution of biomarker guided therapy for heart failure: current concepts and trial evidence. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11:80-89.
19. De Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011;43:60-68.
20. Van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1217-1224.
21. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation.* 2002;106:416-422.
22. Buchholz EM, Whitlock RP, Zappitelli M, Devarajan P, Eikelboom J et al. Cardiac biomarkers and acute kidney injury after cardiac surgery. *Pediatrics.* 2015;135:945-956.
23. Vianello A, Caponi L, Galetta F, Franzoni F, Taddei M et al. β 2-Microglobulin and TIMP1 Are Linked Together in Cardiorenal Remodeling and Failure. *Cardiorenal Med.* 2015;5:1-11.
24. Zakeri R, Sangaralingham SJ, Sandberg SM, Heublein DM, Scott CG et al. Urinary C-type natriuretic peptide: a new heart failure biomarker. *JACC Heart Fail.* 2013;1:170-177.
25. Zakeri R, Burnett JC Jr, Sangaralingham SJ. Urinary C-type natriuretic peptide: an emerging biomarker for heart failure and renal remodeling. *Clin Chim Acta.* 2015;443:108-113.
26. Shin SJ, Wen JD, Lee YJ, Chen IH, Tsai JH. Increased C-type natriuretic peptide mRNA expression in the kidney of diabetic rats. *J Endocrinol.* 1998;158:35-42.
27. Fuchs TC, Hewitt P. Preclinical perspective of urinary biomarkers for the detection of nephrotoxicity: what we know and what we need to know. *Biomark Med.* 2011;5:763-779.
28. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:463-493.
29. Bouquegneau A, Krzesinski JM, Delanaye P, Cavalier E. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome. *Clin Chim Acta.* 2015;443:100-107.
30. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, Collings FB, Sunderland K et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci.* 2008;1:200-208.
31. Adiyanti SS, Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) biomarker. *Acta Med Indones.* 2012;44:246-255.
32. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:543-551.
33. Bonomini F, Foglio E, Rodella LF, Rezzani R. Clinical biomarkers in kidney diseases. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010;2:591-615.
34. Takashi M, Zhu Y, Miyake K, Kato K. Urinary 28-kD calbindin-D as a new marker for damage to distal renal tubules caused by cisplatin-based chemotherapy. *Urol Int.* 1996;56:174-179.
35. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM et al. Discovery and validation of cell-cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013 Feb 6;17(1): R25. doi: 10.1186/cc12503.
36. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:932-939.
37. Gocze I, Koch M, Renner P, Zeman F, Graf BM et al. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. *PLoS One.* 2015 Mar 23;10(3): e0120863. doi: 10.1371/journal.pone.0120863. eCollection 2015.
38. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One.* 2014 Mar 27;9(3): e93460. doi: 10.1371/journal.pone.0093460. eCollection 2014.
39. Virzi GM, Clementi A, de Cal M, Brocca A, Day S et al. Oxidative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type I pathogenesis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015;2015: ID391790. doi: 10.1155/2015/391790.
40. Yang L, Brooks CR, Xiao S, Sabbiseti V, Yeung MY et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest.* 2015;125:1620-1636.
41. Zhou H, Cheruvanky A, Hu X, Matsumoto T, Hiramatsu N et al. Urinary exosomal transcription factors, a new class of biomarkers for renal disease. *Kidney Int.* 2008;74:613-621.
42. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2014;127(1-4):94-100. doi: 10.1159/000363721.
43. D'Marco L, Bellasi A, Raggi P. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney diseases: stage on current research and clinical applicability. *Disease Markers.* 2015;2015: ID586569. doi:10.1155/2015/586569.
44. Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LM, Yeh H-C et al. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome. *Ann Inter Med.* 2014;161:502-512.
45. Bansal N, Anderson AH, Yang W, Christenson RH, deFilipp CR et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide (NTproBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *J Am Soc Nephrol.* 2014;26:946-956.
46. Pruet AE, Lee AK, Patterson JH, Schwartz TA, Glotzer JM et al. Evolution of biomarker guided therapy for heart failure: current concepts and trial evidence. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11:80-89.
47. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol.* 2010;99:323-328.
57. Zhu ZD, Sun T. Association between growth differentiation factor-15 and chronic heart failure in coronary atherosclerosis patients. *Genet Mol Res.* 2015;14:2225-33.
58. Piper SE, Sherwood RA, Amin-Youssef GF, Shah AM, McDonagh TA. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure. *Int J Cardiol.* 2015;178:284-91.
59. Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115:64B-9B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.043.

60. Bayes-Genis A, Richards AM, Maisel AS, Mueller C, Ky B. Multimarker testing with ST2 in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115:76B-80B.
61. Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels LB. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2015;115:70B-5B.
62. Zhu ZD, Sun T. Association between growth differentiation factor-15 and chronic heart failure in coronary atherosclerosis patients. *Genet Mol Res.* 2015;14:2225-2233.
63. Takada T, Kodera Y, Matsubara M, Kawashima Y, Maeda T et al. Serum monomeric α 2-macroglobulin as a clinical biomarker in diabetes. *Atherosclerosis.* 2013;228:270-276.
64. Annappoorani P, Dhandapany PS, Sadayappan S, Ramasamy S, Rathinavel A et al. Cardiac isoform of alpha-2 macroglobulin — a new biomarker for myocardial infarcted diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2006;186:173-6.
65. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Feb 17;53(7):589-96.
66. House AA, Haapio M, Lassus J, Bellomo R, Ronco C. Pharmacological management of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrol.* 2011;2011:630809. Published online 2011 May 26. doi: 10.4061/2011/630809. PMID: PMC3108139.
67. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;3: CD003178.
68. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev.* 2004 Jul;9(3):195-201.
69. Cruz DN. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 Jan;20(1):56-66.
70. Koniari K, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Parissis J. Therapeutic options for the management of the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol.* 2010, Dec 15;2011:194910.
71. Reichert S, Ignaszewski A. Molecular and physiological effects of nesiritide. *Can J Cardiol.* 2008 Jul;24(Suppl. B):15B-8B.
72. Givertz M, Massie BM, Fields TK, Pearson LL, Dittrich HC. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Oct 16;50(16):1551-60.
73. Daveport A, Anker SD, Mebazaa A et al. ADQI 7: the clinical management of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2077-89.
74. McCullough PA, Haapio M, Mankad S et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1777-84.
75. Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:639-47.
76. Bagshaw SM, Cruz DN. Fluid overload as a biomarker of heart failure and acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2010;164:54-68.
77. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease. Effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116:85-97.
78. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N et al. Epidemiology of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 May;25(5):1406-16. doi: 10.1093/ndt/gfq066.
79. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock — a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:904-909.

Получено 16.01.2017 ■

Мельник О.О.
Спеціалізований медичний центр «Оптима-фарм», м. Київ, Україна

Кардіоренальний синдром: Діагностика та лікування

Резюме. У діагностиці кардіоренального синдрому (КРС) знаходять широке застосування біологічні маркери, що можуть бути використані для ідентифікації патофізіологічної стадії кардіоренального синдрому, оцінки величини ризику, прогнозу та результату, а також моніторингу ефективності лікування. Терапія КРС включає призначення діуретиків, вазодилаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністів рецепторів ангіотензину II, нітратів і

серцевих глікозидів. Одним з ефективних методів лікування КРС є застосування методів замісної ниркової терапії.

Ключові слова: кардіоренальний синдром; біомаркери КРС (кардіоспецифічні, кардіоренальні, гломерулярні, проксимальні, дистальні); лікування КРС (діуретики, вазодилатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нітрати, методи замісної ниркової терапії)

O.O. Melnyk
Specialized Medical Center «Optima-Pharm», Kyiv, Ukraine

Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Treatment

Abstract. In the diagnosis of cardiorenal syndrome (CRS), the biological markers are widely used, they can be applied to identify the pathophysiological stages of CRS, to assess the amount of risk, prognosis and outcome, as well as to monitor the effectiveness of treatment. CRS therapy includes diuretics, vasodilators, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, nitrates and cardiac glycosides. One of the most ef-

fective methods of CRS treatment is the use of renal replacement therapy.

Keywords: cardiorenal syndrome; biomarkers of cardiorenal syndrome (cardiospecific, cardiorenal, glomerular, proximal, distal); treatment of cardiorenal syndrome (diuretics, vasodilators, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, nitrates, methods of renal replacement therapy)