

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Медведева Е. А.¹, Шилиева Н. В.², Исхаков Э. Н.², Щукин Ю. В.²

В обзоре представлены данные о кардиоренальном синдроме, развивающемся у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Обсуждаются особенности патогенеза, диагностики, прогноза с акцентом на возможности современной биомаркерной стратегии. Рассматриваются сложные кардиоренальные взаимосвязи и перспективы их дальнейшего исследования для определения лечебной тактики в когорте пациентов с сердечной недостаточностью.

Российский кардиологический журнал 2017, 1 (141): 136–141

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-136-141>

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, сердечная недостаточность, почечная дисфункция, биомаркеры.

¹ФГБУ Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Медведева Е. А. — к.м.н., врач-кардиолог консультативно-диагностического центра, Шилиева Н. В. — аспирант кафедры пропедевтической терапии, Исхаков Э. Н. — врач-нефролог отделения нефрологии клиники, Щукин Ю. В. — зав. кафедрой пропедевтической терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elena5583@mail.ru

КРС — кардиоренальный синдром, ЛЖ — левый желудочек, МАУ — микроальбуминурия, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ —

скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — В-тип натрийуретического пептида, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа), NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, CHARM — Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity, CKD EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CIBIS-II — Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II, COACH — Community Outreach and Cardiovascular Health, COPERNICUS — Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival, EMPHASIS-HF — Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival study in Heart Failure, EPHEUS — Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study, GISSI-HF — Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Heart Failure, GREACE — GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation, HOPE — Heart Outcomes Prevention Evaluation, HPS — Heart Protection study, MDRD — Modification of Diet in renal disease, IDI — integrated discrimination improvement, NAG — N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NRI — net reclassification improvement, RALES — the Randomized Aldactone Evaluation Study, SENIOR — Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure, SOLVD — Studies of Left Ventricular Dysfunction, VALHEFT — Valsartan Heart Failure Trial.

Рукопись получена 08.08.2016

Рецензия получена 07.09.2016

Принята к публикации 14.09.2016

CARDIORENAL SYNDROME IN CHRONIC HEART FAILURE: PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS, PROGNOSIS AND OPPORTUNITIES FOR TREATMENT

Medvedeva E. A.¹, Shilyaeva N. V.², Iskhakov E. N.², Schukin Yu. V.²

The review focuses on cardiorenal syndrome developing in patients with chronic heart failure. The specifics of pathogenesis is discussed, as diagnostics and prognosis, with emphasis on the opportunities of modern biomarker strategy. The complicated cardiorenal issues are discussed and perspectives of their further exploration for treatment tactics in cohort of heart failure patients.

Russ J Cardiol 2017, 1 (141): 136–141

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-136-141>

Key words: cardiorenal syndrome, heart failure, renal dysfunction, biomarkers.

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia; ²Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara, Russia.

За последнее десятилетие значительно изменился вектор исследований, как фундаментальных, так и клинических, посвящённых хронической сердечной недостаточности (ХСН): исключительно кардиологическая проблема приобрела мультидисциплинарный характер. Так, активно изучаются различные аспекты сердечной недостаточности (СН) у пациентов с сахарным диабетом, развиваются электрофизиологические и хирургические методы лечения, при этом совершенно особое место среди современных

научных направлений занимает исследование кардиоренальных взаимосвязей при ХСН.

Кардиоренальный синдром (КРС) при ХСН представляет собой комплекс патофизиологических изменений сердечной функции, приводящей к повреждению или дисфункции почек (рис. 1). По классификации Ronco C, et al. (2008) это второй тип КРС, то есть ХСН приводит к формированию хронической почечной недостаточности (ХПН), важно его дифференцировать с четвёртым типом, при котором наблюдается

обратная причинно-следственная связь: ХПН приводит к формированию ХСН [1].

Диагностика КРС

Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является основным рутинным способом оценки нарушения почечной функции у пациентов с ХСН. Наиболее часто используемыми формулами для оценки СКФ в данной когорте являются Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) и Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD EPI). В метаанализе было продемонстрировано преимущество формулы CKD EPI у пациентов с ХСН, особенно, с нормальной или умеренно сниженной почечной функцией [2]. В свою очередь, применение формулы MDRD по данным целого ряда исследований приводит к недооценке почечной дисфункции у пациентов с нормальными показателями и переоценке у пациентов с выраженными нарушениями [3, 4].

При этом необходимо отметить, что у пациентов с ХСН ряд факторов могут оказывать влияние на точность оценки СКФ: гемодинамический компонент, применение лекарственных препаратов, влияющих на почечную функцию, снижение мышечной массы у пациентов с кахексией; все эти факторы актуализируют поиск новых диагностических маркеров КРС.

NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин продемонстрировал свою диагностическую значимость в развитии КРС у пациентов с острой СН, однако его роль при ХСН остаётся до конца не изученной. Так, только в ряде когортных исследований показано достоверное повышение концентрации NGAL в плазме и моче пациентов с ХСН по сравнению с группой контроля, установлены корреляционные связи с BNP, NT-proBNP, функциональным классом (ФК). Несмотря на отсутствие его чёткой ассоциации с тяжестью ХСН в отдельных исследованиях, NGAL, безусловно, представляется потенциально значимым для ранней диагностики почечного повреждения и дисфункции в данной когорте пациентов [5, 6].

Микроальбуминурия (МАУ) рассматривается как ранний маркер почечного повреждения и может сочетаться со снижением СКФ или присутствовать изолированно, как это указывалось ранее в критериях КРС. Стандартно экскреция альбумина оценивается по соотношению альбумина к креатинину мочи: <30 мг/г — определяется как нормальный показатель, $30-299$ мг/г — МАУ >300 мг/г — макроальбуминурия. Отмечено значимое повышение частоты МАУ и макроальбуминурии у пациентов с ХСН по данным субисследований CHARM и GISSI-HF, что было достоверно ассоциировано с неблагоприятными исходами [7].

Цистатин С — один из ключевых биомаркеров, отражающих почечную фильтрационную способность, так как свободно проходит через базальную мембрану почечных клубочков, затем реабсорбиру-

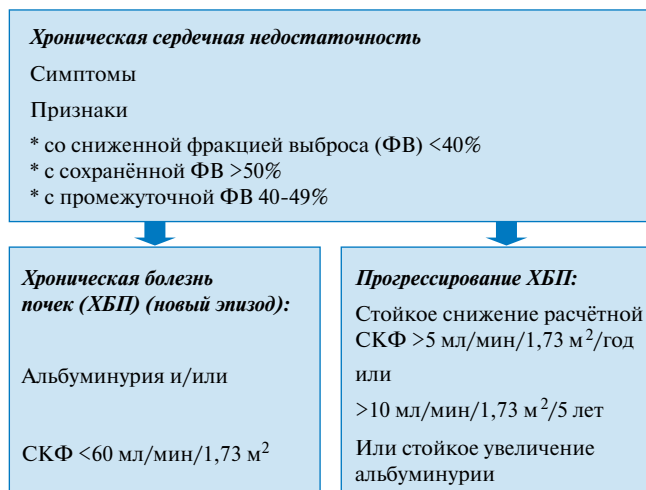


Рис. 1. Компоненты КРС 2 типа (модифицировано по Ronco C., 2008).

ется, но не секретируется в канальцах. В ряде исследований продемонстрировано преимущество формулы с цистатином С над креатинином при оценке расчётной СКФ, особенно у пациентов с умеренной почечной дисфункцией [8, 9].

Роль цистатина С для диагностики КРС у пациентов с ХСН продолжает изучаться, в то время как для диагностики КРС 1 типа при острой СН по данным Lasso JP, et al. (2010) маркер обладает 90% чувствительностью и 77% специфичностью [10].

Патофизиология и патогенетические аспекты терапии КРС

Сложные патогенетические механизмы развития и прогрессирования КРС во многом обусловлены гетерогенностью популяции пациентов с ХСН: различная этиология (ишемическая, неишемическая), степень нарушения диастолической и систолической функции левого желудочка (ЛЖ), выраженность застойных явлений. В то же время, можно выделить универсальные ключевые патогенетические феномены, значимая роль которых продемонстрирована в моделях на животных: нейрогуморальная активация, воспаление, окислительный стресс, гемодинамические факторы почечной гипоперфузии и венозного застоя.

Окислительный стресс

В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что развитие ХСН ассоциируется с переключением метаболизма с аэробного (окисления жирных кислот) на анаэробный (гликолиз), что приводит к аккумуляции свободных жирных кислот в кардиомиоцитах, которые сами также активируют процессы окислительного стресса. Снижается продукция АТФ, повреждается митохондриальная система транспорта электронов, что сопровождается ростом продукции активных форм кислорода, в особенности, супероксидного радикала. Метаболиты окислительного стресса замыкают порочный круг, вызывая дисфункцию и повре-

ждение митохондриальной дыхательной цепи. Повреждающее действие свободных радикалов приводит к ремоделированию, снижению чувствительности к кальцию, а, следовательно, сократительной дисфункции, активации апоптоза и перепрограммированию транскрипционных путей. В свою очередь, активированная ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) при ХСН индуцирует активацию NADPH-оксидазы, которая является центральным звеном окислительного стресса, вызывающим увеличение продукции реактивных форм кислорода, повреждающих кардиомиоциты, клетки почечных канальцев, эндотелиоциты [11].

Несмотря на доказанную роль окислительного стресса при развитии КРС, возможности терапевтического воздействия на это звено патогенеза остаются мало изученными. Клинические исследования HOPE, HPS не продемонстрировали эффект от лечения антиоксидантами (витамины Е, С), что можно в какой-то мере объяснить неспецифичностью механизма их действия. В то же время интересы учёных обратились в сторону селективных блокаторов различных путей окислительного стресса: в эксперименте изучаются ингибиторы NADPH-оксидазы (S17834, gp91ds-tat), митохондриальный антиоксидант (MitoQ) [11].

Активация РААС и симпатической нервной системы

Ключевая роль функционирования кардиоренальной оси заключается в поддержании объёмного гомеостаза внеклеточной жидкости. При снижении сердечного выброса и заполнения артериального почечного русла происходит значимая активация как РААС, так и симпатической нервной системы. Снижение фракции выброса (ФВ) на четверть приводит к уменьшению почечной перфузии в два раза. Первоначально СКФ относительно сохранена за счёт увеличения фильтрационной фракции посредством ауторегуляции и афферентной вазоконстрикции, индуцированной ангиотензином II [12].

Ангиотензин II (АТ II) — один из самых сильных вазоконстрикторов, его повышенная продукция приводит к увеличению системного сосудистого сопротивления, гипоперфузии, венозному застою. Таким образом, локальная и системная активация данных систем сопровождается снижением СКФ, в моделях на животных продемонстрировано развитие патологии клубочкового аппарата: альбуминурия, повреждение подоцитов, фокальный и сегментарный гломерулосклероз. С другой стороны, при СН с сохранённой ФВ в эксперименте показано, что активация РААС ассоциирована с почечной дисфункцией, развивающейся вследствие почечной венозной гипертензии и застоя, независимо от снижения эффективного объёма циркуляции как пускового стимула. Почечный венозный застой может также быть причиной развития тубулоинтерстициального воспаления и прогрессирования повреждения нефронов [13].

Учитывая роль РААС и симпатoadреналовой системы, терапия КРС может быть направлена на блокаду данных звеньев патогенеза. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину, антагонисты альдостерона являются основными препаратами для лечения ХСН с доказанной эффективностью, однако из ряда исследований исключались пациенты с выраженной почечной дисфункцией (VALHEFT, RALES). Наиболее изученными в плане нефропротекции и безопасности у пациентов с КРС из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента являются эналаприл (исследование SOLVD N = 6700, пациенты с ХСН с ФВ ЛЖ < 35%: несмотря на большую частоту раннего ухудшения почечной функции в группе эналаприла по сравнению с плацебо, при мультивариантном анализе не отмечалось риска длительного ухудшения СКФ в группе эналаприла); из сартанов — валсартан (VALHEFT N = 5000, ФВ < 40%), кандесартан (CHARM-added, N = 2500 пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ < 40%), из антагонистов альдостерона — спиронолактон (RALES N = 1600, ФВ < 35%) и эплеренон (EPHESUS N = 6600, ФВ < 40%; EMPHASIS-HF N = 2700, ФВ < 35%) [14]. Неоднозначные данные по прогрессированию почечной дисфункции, частоте протеинурии, риску гиперкалиемии у пациентов с систолической СН в приведённых исследованиях, недоказанная роль блокаторов РААС у пациентов с КРС и сохранённой ФВ ЛЖ, отсутствие данных по оптимальному режиму дозирования препаратов, отражают необходимость дальнейшей детальной разработки этой проблемы.

Роль бета адреноблокаторов оценивалась по результатам таких РКИ как COPERNICUS, SENIORS, CIBIS II, при этом нет однозначных данных по их влиянию на сывороточный уровень креатинина: например, карведилол вызывал достоверное повышение этого показателя среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в то время как лечение бисопрололом, небивололом не сопровождалось значимым снижением СКФ [14].

Воспаление

В моделях на животных с ХСН ишемической этиологии продемонстрировано увеличение экспрессии KIM-1 (kidney injury molecule — 1-молекулы почечного повреждения), а также внутриклеточной транскрипции провоспалительных факторов — интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [15].

Воспаление представляет ещё одним механизмом прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с ХСН. Повышение уровня провоспалительных цитокинов ассоциировано с активацией апоптоза, который наблюдается не только в кардиомиоцитах, но и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, клетках почечных канальцев и клубочков.

Исследования противовоспалительных препаратов (инфликсимаба, этанерцепта), блокирующих фактор

некроза опухоли- α , у пациентов с систолической СН не привели к достоверному снижению смертности, однако почечная функция авторами не оценивалась. В то же время, изучалось влияние статинов на почечную функцию у пациентов с ХСН, так как известен их плеiotропный эффект, в том числе и противовоспалительный. В исследовании GREACE показано улучшение фильтрационной способности почек в группе пациентов, получавших аторвастатин, тем не менее, ввиду отсутствия влияния статинов на твердые конечные точки, Европейским обществом кардиологов не рекомендуется инициация терапии статинами; возможно продолжение терапии у пациентов с ишемической этиологией ХСН [14, 16, 17].

Прогноз при КРС

Прогнозирование риска у пациентов с СН остается сложной проблемой, так как на развитие неблагоприятных отдаленных исходов в данной когорте пациентов оказывают влияние многие факторы. Одним из наиболее сильных предикторов является почечная дисфункция, ключевые компоненты которой могут быть представлены СКФ, альбуминурией, биомаркерами канальцевой секреции и индексом почечного сопротивления.

СКФ

Снижение СКФ неизменно ассоциируется с худшим прогнозом у пациентов с ХСН. Сердечно-сосудистый риск значительно возрастает при СКФ <60 мл/мин/1,73 м². На сегодняшний день предпочтительным методом оценки СКФ у пациентов с ХСН является формула СКД-EPI, особенно, при сохраненной или умеренно сниженной функции почек [18].

Valente MA, et al. (2014) провели исследование, в котором приняли участие 120 пациентов с клинически стабильным течением ХСН с ФВ ЛЖ $<45\%$ и преимущественно II и III ФК по NYHA, период наблюдения составил 3 года, комбинированная конечная точка включала смерть от любых причин, случаи трансплантации сердца и госпитализации по поводу декомпенсации СН. Данное исследование показало равное прогностическое значение для следующих методов определения СКФ: на основании клиренса [¹²⁵I]-иоталамата, уравнений СКД-EPI и MDRD, уравнения СКД-EPI с сывороточным цистатином С, уравнения СКД-EPI с креатинином и сывороточным цистатином С и формулы Кокрофта-Голта (площадь под всеми ROC кривыми находилась между 0,76 и 0,78; $P=NS$) [3].

В исследовании, проведенном ранее Zamora E, et al. (2011), в котором приняли участие 925 пациентов с ХСН, была также сопоставлена прогностическая значимость уравнений СКД-EPI, MDRD и Кокрофта-Голта. Однако, прогнозирование риска смерти оказалось наиболее точным для формулы Кокрофта-Голта (ОР = 0,75 против 0,81 с формулой MDRD и 0,80 с уравнением СКД-EPI; площадь под ROC кривой составила 0,67 против 0,62 и 0,64, соответственно), (индекс улучшения реклассифи-

кации (NRI) и улучшение интегрированного индекса дискриминации (IDI) для формулы Кокрофта-Голта составили 21% и 5,04, соответственно, в сравнении с формулой MDRD; 13,1% и 3,77, соответственно, в сравнении с уравнением СКД-EPI; для всех $P<0,001$), в то время как формулы СКД-EPI и MDRD показали сходную прогностическую эффективность [19].

В приведенных исследованиях прогностическое значение наиболее распространенных в клинической практике формул СКД-EPI и MDRD, основанных на уровне сывороточного креатинина для расчета СКФ, было эквивалентно. Однако, результаты мета-анализа, объединившего 25 проспективных исследований по стратификации пациентов с СН (независимо от ФВ ЛЖ) на основании СКФ свидетельствуют, что уравнение СКД-EPI обеспечивает лучшую стратификацию риска, чем уравнение MDRD (площадь под ROC кривыми составила 0,644 и 0,634, соответственно; $P<0,0001$). Кроме того, при расчете СКФ по формуле СКД-EPI 3760 (18%) пациентов были переклассифицированы таким образом, что 3089 (82%) пациентов оказались в группе с более низкой СКФ и более высокой общей смертностью (NRI для формулы СКД-EPI = 3,7% (1,5-5,9%)) [2].

Цистатин С

В последние годы в качестве альтернативного маркера сердечно-сосудистого риска рассматривается цистатин С. В субисследовании GeneBank, включавшем 823 пациента с ХСН, которым была проведена плановая коронарография, оценивалась роль цистатина С как независимого предиктора значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (комбинированная конечная точка была представлена общей смертностью, нефатальным инфарктом миокарда и инсультом; период наблюдения составил 3 года). Отношение шансов для цистатина С составило 1,45 (1,30-1,60), для модели с цистатином С и BNP — 1,29 (1,15-1,44), для всех $P<0,0001$. Также было продемонстрировано, что СКФ, рассчитанная на основании сывороточного цистатина С, улучшает прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как в общей когорте (площадь под ROC кривой = 0,652 и 0,615 для уравнений СКД-EPI-цистатин С и MDRD, соответственно; $P=0,01$), так и у пациентов с сохраненной функцией почек (площадь под ROC кривой = 0,603 и 0,529 для уравнений СКД-EPI-цистатин С и MDRD, соответственно; $P=0,001$). Сочетание цистатина С и BNP обеспечивало отличную стратификацию риска: частота значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 45%, когда оба показателя находились в самом высоком терциле (цистатин С $\geq 1,29$ мг/л и BNP ≥ 520 пг/мл) и 12%, когда данные показатели находились в самом нижнем терциле (цистатин С $<0,98$ мг/л и BNP <166 пг/мл) [20].

В другом исследовании, проведенном Zamora E, et al. (2014), приняли участие 879 пациентов с СН и документированным снижением ФВ ЛЖ или госпитализа-

циями по поводу СН в анамнезе; за конечную точку была принята общая смертность; медиана наблюдения составила 3,94 года. В данном исследовании уравнения СКД-EPI, содержащие цистатин С, показали лучшую прогностическую эффективность в сравнении с уравнениями СКФ, основанными только на креатинине, особенно, у пациентов с промежуточной СКФ (площадь под ROC кривой = 0,685 и 0,672 для уравнений СКД-EPI-цистатин С и СКД-EPI-креатинин-цистатин С, соответственно, против 0,632 и 0,643 для уравнений MDRD и СКД-EPI, соответственно; для всех $P < 0,001$). Также уравнения СКД-EPI, содержащие цистатин С, продемонстрировали более достоверные дискриминацию, стандартизацию и реклассификацию (для уравнения СКД-EPI-цистатин С NRI = 23,2% (14,9-31,6%) и 18,6% (10,6-26,7%) против уравнений MDRD и СКД-EPI, соответственно; для уравнения СКД-EPI-креатинин-цистатин С NRI = 15,7% (9,4-22%) и 11% (5,2-16,8%) против уравнений MDRD и СКД-EPI, соответственно; для всех $P < 0,001$) [21].

Альбуминурия

В рандомизированных многоцентровых исследованиях была продемонстрирована взаимосвязь микро- и макроальбуминурии с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН. Прогностическое значение не зависело от уровней сывороточного креатинина, СКФ или коморбидных состояний, ухудшающих фильтрационную способность почек.

В субисследовании CHARM, в которое были включены 2310 пациентов с СН, показано достоверное независимое прогностическое значение соотношения альбумин/креатинин в моче. У пациентов с микроальбуминурией скорректированное ОР составило 1,43 ((1,21-1,69); $P < 0,0001$) для комбинированной конечной точки (общая смертность, сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу декомпенсации СН), у пациентов с макроальбуминурией — 1,75 ((1,39-2,20); $P < 0,0001$), соответственно [22].

Субисследование GISSI-HF, проведенное Masson S, et al. (2010) также подтвердило роль повышенной мочевой экскреции альбумина как предиктора общей смертности у пациентов с ХСН. В исследовании приняли участие 2131 пациент, из которых 30,1% имели III и IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $33 \pm 9\%$, период наблюдения составил 3 года. В многофакторной модели соотношение альбумин/креатинин в моче было независимо ассоциировано с показателем смертности. Риск смертности был достоверно выше у пациентов с микроальбуминурией (ОР = 1,42 (1,11-1,81); $P = 0,005$) и макроальбуминурией (ОР = 1,70 (1,16-2,50); $P = 0,006$), чем у пациентов с нормальной экскрецией альбумина [7].

Биомаркеры канальцевой секреции

Снижение клубочковой фильтрации и повышение мочевой экскреции альбумина независимо определяют исход у пациентов с ХСН. Однако, тубуло-интерстициальное повреждение у данной когорты может быть

ассоциировано с прогнозом, даже когда клубочковая функция не нарушена. В ряде исследований были изучены взаимосвязи между биомаркерами канальцевой секреции, клубочковой фильтрацией, мочевой экскрецией альбумина и исходом у пациентов с СН.

В субисследовании GISSI-HF было продемонстрировано наличие достоверной связи канальцевого повреждения, определяемого повышением мочевых концентраций NGAL, NAG и KIM-1, с госпитализациями по поводу декомпенсации СН и общей смертностью даже при сохраненной СКФ. В исследовании с трёхлетним периодом наблюдения приняли участие 2130 пациентов, 70% из них имели II и III ФК по NYHA, 30% — IV ФК; ФВ составила $33 \pm 9\%$. Все канальцевые маркеры были независимо ассоциированы с комбинированной конечной точкой; в многофакторном анализе наиболее стойкую и сильную связь продемонстрировал NAG ($> 14,12$ Е/сКр; ОР = 1,22; (1,10-1,36); $P < 0,001$). При СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и отсутствии альбуминурии высокий уровень NAG в моче ($> 14,12$ Е/сКр) был ассоциирован с 70% повышением риска (ОР = 1,70; (1,31-2,20); $P < 0,001$). При сочетании СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², повышенного соотношения альбумин/креатинин мочи и высокого NAG скорректированное ОР для комбинированной конечной точки значительно возрастало: 3,00; (2,29-3,95); $P < 0,001$ [23].

Van Deursen VM, et al. (2014) провели ретроспективный анализ COACH, в котором продемонстрировали роль плазменного NGAL в прогнозировании смертности у пациентов с СН. В исследование были включены 562 пациента, 97% из которых имели II или III ФК по NYHA и ФВ $32 \pm 14\%$; период наблюдения составил 3 года. Высокие уровни плазменного NGAL ($> 84,62$ нг/мл) были независимо ассоциированы с повышенным риском общей смертности (ОР = 1,45 (1,22-1,72); $P < 0,001$ и ОР = 1,51 (1,06-2,16); $P = 0,023$, в группах пациентов с/без ХБП, соответственно). Также NGAL оказался более сильным предиктором смертности, чем СКФ и цистатин С. У пациентов как с высоким, так и с низким уровнем цистатина С (пороговая концентрация 11,2 мг/л) высокие плазменные уровни NGAL были независимо ассоциированы с конечной точкой. Более того, когда NGAL был включен в модель многофакторного прогнозирования риска, СКФ ($P = 0,616$) и цистатин С ($P = 0,937$) больше не были ассоциированы со смертностью [24].

Индекс почечного сопротивления

В ряде недавних исследований рассматривается возрастающее значение индекса почечного артериального сопротивления в прогностических моделях у пациентов с ХСН.

Впервые прогностическую достоверность индекса почечного сопротивления в группе пациентов с СН и сохраненной ФВ ЛЖ продемонстрировали Ennezat PV, et al. (2011). В исследовании приняли участие 90 клинически стабильных пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ

$\geq 50\%$ и 90 пациентов группы контроля без СН; первичной конечной точкой была смертность и госпитализации по поводу декомпенсации СН; медиана наблюдения составила 24 месяца. Авторы показали, что повышенный индекс почечного сопротивления ассоциирован с худшим прогнозом как в однофакторном анализе Кокса (ОР = 1,06 (1,01-1,10); $P=0,007$), так и в многофакторном анализе (ОР = 1,06 (1,01-1,11); $P=0,02$) [25].

Данный параметр количественной оценки почечной перфузии продемонстрировал независимое прогностическое значение также в другом исследовании у 250 пациентов со стабильным течением ХСН с ФВ ЛЖ $35 \pm 9\%$. Период наблюдения составил $21,4 \pm 11,3$ месяцев; комбинированная конечная точка была представлена смертностью, случаями госпитализации по поводу декомпенсации СН или срочной трансплантации сердца. Индекс почечного сопротивления ≥ 75 был ассоциирован с худшим прогнозом независимо от СКФ; площадь под ROC кривой составила 0,78 (0,73-0,83). Данный показатель также демонстрировал связь с событиями как в однофакторной модели регрессии Кокса (ОР = 1,14 (1,09-

1,19); $P<0,001$), так и в многофакторной модели (ОР = 1,08 (1,02-1,13); $P=0,004$), скорректированной по таким независимым предикторам, как ФВ ЛЖ, СКФ и NT-proBNP. Кроме того, модель реклассификации с индексом почечного сопротивления показала существенное улучшение NRI (47% (13-80%); $P=0,006$) и IDI (0,034 (0,006-0,061); $P=0,016$) [26].

Заключение

Проблема кардиоренальных взаимосвязей у пациентов с ХСН актуализируется своей многогранностью: безусловная прогностическая роль, сложный патогенез, включающий самые разные звенья универсальных патологических процессов (окислительный стресс, воспаление, активация симпатoadренальной системы и др.), несовершенный диагностический алгоритм (чётко не определены чувствительные и специфичные диагностические тесты), трудности наиболее эффективной, патогенетически обоснованной и безопасной коррекции почечной дисфункции. Действительно, исследования КРС при ХСН открывают новые горизонты и формулируют сложные задачи перед фундаментальной наукой и клинической медициной.

Литература

- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34(5): 957-62.
- McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 309-314 [PMID:22441773 doi: 10.1161/circheartfailure.111.966242].
- Valente MA, Hillege HL, Navis G, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation outperforms the Modification of Diet in Renal Disease equation for estimating glomerular filtration rate in chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 86-94 [PMID: 23901055 DOI:10.1093/eurjhf/hft128].
- Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307: 1941-51 [PMID: 22570462 DOI: 10.1001/jama.2012.3954].
- Cruz DN, Fard A, Clementi A, et al. Role of Biomarkers in the Diagnosis and Management of Cardio-Renal syndromes. *Seminars in Nephrology* 2012; 32(1): 79-92. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.11.011.
- Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart*. 2010; 96: 1297-302.
- Masson S, Latini R, Milani V, et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 65-72 [PMID: 19850697 DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE].
- Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 595-603 [PMID: 23701892 DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.03.027].
- Tang WH, Van Lente F, Shrestha K, et al. Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 394-9. [PMID: 18514931 DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.01.006].
- Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardio-renal syndrome. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2791-8.
- Rubattu S, Mennuni S, Testa M, et al. Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: is there a role of oxidative stress? *Int J. Mol. Sci.* 2013, 14, 23011-32; doi:10.3390/ijms141123011.
- Waldum-Grevbo B. What Physicians Need to Know About Renal Function in Outpatients with Heart Failure. *Cardiology* 2015; 131: 130-8. doi: 10.1159/000381012.
- Damman K, Voors AA, Navis G, et al. The cardiorenal syndrome in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2011; 54: 144-53.
- McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, et al. ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. *Basel, Karger* 2013; 182: 117-36. DOI: 10.1159/000349968.
- Lekawanvijit S, Kompa AR, Zhang Y, et al. Myocardial infarction impair renal function, induces renal interstitial fibrosis, and increase renal KIM-1 expression: implications for cardiorenal syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H1884-H1893.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *European heart journal* doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Minasyan AM Use of statins in cardiorenal syndrome: possibilities for its treatment and prevention. *Clinicist* 2012; 3-4: 80-4. Russian (Минасян А.М. Применение статинов при кардиоренальном синдроме: возможности лечения и профилактики. *Клинист* 2012; 3-4: 80-4).
- Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategy of cardiac and nephron-protection *Russ J Cardiol* 2014; 112(8): 7-37. Russian (Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал* 2014; 112(8): 7-37).
- Zamora E, Lupon J, Vila J, et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and cockcroft-gault formulas. *J Am Coll Cardio.* 2012; 59: 1709-15. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.066.
- Dupont M, Wu Y, Hazen SL, et al. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(5): 602-9. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.966960.
- Zamora E, Lupon J, de Antonio M, et al. A long-term prognostic value for patients with chronic heart failure of estimated glomerular filtration rate calculated with the new CKD-EPI equations containing Cystatin C. *Clin Chem.* 2014; 60(3): 481-9; doi:10.1373/clinchem.2013.212951.
- Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009; 374: 543-50; doi:10.1016/S0140-6736(09)61378-7.
- Damman K, Masson S, Hillege HL, et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2705-12; doi:10.1093/eurheartj/ehr190.
- van Deursen VM, Damman K, Voors AA, et al. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2014; 7: 35-42; doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000242.
- Ennezat PV, Maréchaux S, Six-Carpentier M, et al. Renal resistance index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 3908-13; doi:10.1093/ndt/gfr116.
- Ciccone MM, Iacoviello M, Gesualdo L, et al. The renal arterial resistance index: a marker of renal function with an independent and incremental role in predicting heart failure progression. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16: 210-216; doi:10.1002/ehf.34.