

## «СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О КАРДИО-РЕНАЛЬНОМ СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ»

УДК:616.462: 616.12-008.46-07-08-036

Контактный телефон +998 90 317 03 90  
**АЛИМОВА Камола Ботировна**

К.м.н Врач отделения диабетической нефропатии  
Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр  
Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова,

**Айходжаева Мохира Акмаловна**

К.м.н Заведующий отделения диабетической нефропатии  
Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр  
Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова,

**Жабборова Гавхар Музравжоновна**

К.м.н Врач отделения диабетической нефропатии  
Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр  
Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова

**Тешабекова Мохира Кудратовна**

К.м.н Врач отделения диабетической нефропатии  
Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр  
Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова

### Аннотация

**Цель** – выполнить обзор литературы по современному состоянию вопроса о кардио-ренальном синдроме у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

**Методы.** Для выполнения данного исследования нами были использованы современные источники литературы [www.pubmed](http://www.pubmed), [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com) и др.

**Полученные результаты.** В данной статье авторы выполнили обзор литературы по проблеме кардио-рениальных синдромов при сахарном диабете 2 типа. Признание того, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности пациентов с ХБП, и, наоборот, ухудшение функции почек связано с худшим прогнозом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, привело к введению термина кардио-рениальный синдром. Авторы показали, что двунаправленное взаимодействие почечной и сердечной недостаточности является ключевой концепцией кардио-почечного синдрома

**Выводы.** Несмотря на успехи, достигнутые в области повреждения сердца, рост заболеваемости и распространенности сердечной недостаточности делает ее важной проблемой для здоровья. По этой причине были предложены различные потенциальные биомаркеры, которые могут способствовать диагностике. Золотым стандартом в диагностике и прогнозе хронической сердечной недостаточности

# TIBBIYOT AKADEMIYASI

1-SON 1-JILD YANVAR – 2026 1-QISM

являются натрийуретические пептиды, такие как предсердный натрийуретический пептид (ANP) и натрийуретический пептид мозга (BNP), которыерабатываются в сердце в ответ на растяжение миокарда в результате перегрузки объемом или давлением.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 тип, кардио-ренальный синдром

Murojaat uchun telefon +998 90 317 03 90

## **ALIMOVA Kamola Botirovna**

Tibbiyot fanlari nomzodi.Diabetik nefropatiya bo'limining doimiy shifokori O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi akad. nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi. Y.H. To'raqulova,

## **Ayxodjaeva Moxira Akmalovna**

Tibbiyot fanlari nomzodi Diabetik nefropatiya bo'limining mudiri O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi akad. nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi. Y.H. To'raqulova,

## **Jabborova Gavxar Muzravjonovna**

Tibbiyot fanlari nomzodi.Diabetik nefropatiya bo'limining doimiy shifokori O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi akad. nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi. Y.H. To'raqulova,

## **Teshabekova Moxira Qudratovna**

Tibbiyot fanlari nomzodi.Diabetik nefropatiya bo'limining doimiy shifokori O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi akad. nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi. Y.H. To'raqulova,

«2 tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda yurak-buyrak sindromi haqidagi savolning hozirgi holati. ADABIYOT MANBALARINI HAQIDA UMUMIY MA'LUMOT;  
ADABIYOT SHARHI"

izoh

**Maqsad** - 2-tur diabet bilan og'rigan bemorlarda kardio-buyrak sindromi muammosining hozirgi holati bo'yicha adabiyotlarni ko'rib chiqish.

**Usullari.** Ushbu tadqiqotni amalga oshirish uchun biz [www.pubmed](http://www.pubmed), [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com) va hokazo zamonaviy adabiyot manbalaridan foydalandik.

**Natijalar.** Ushbu maqolada mualliflar 2-tur qandli diabetda yurak-buyrak sindromlari muammosi bo'yicha adabiyotlarni ko'rib chiqdilar. Kardiovaskulyar kasalliklar SBK bilan og'rigan bemorlarda o'limning asosiy sababi ekanligini va aksincha, buyrak funktsiyasining yomonlashishi yurak-qon tomir kasalliklari bilan og'rigan bemorlarda yomon prognoz bilan bog'liqligini tan olish kardiorenal sindrom atamasining kiritilishiga olib keldi. Mualliflar buyrak va yurak etishmovchiligining ikki tomonlama o'zaro ta'siri yurak-buyrak sindromining asosiy tushunchasi ekanligini ko'rsatdi.

**Xulosa.** Yurak shikastlanishi sohasida erishilgan yutuqlarga qaramay, yurak yetishmovchiligining ortib borishi va tarqalishi uni muhim sog'liq muammosiga aylantiradi.

# TIBBIYOT AKADEMIYASI

1-SON 1-JILD YANVAR – 2026 1-QISM

Shu sababli, tashxisga hissa qo'shishi mumkin bo'lgan turli xil potentsial biomarkerlar taklif qilingan. Surunkali yurak etishmovchiligi diagnostikasi va prognozida oltin standart natriuretik peptidlardir, masalan, atriyal natriuretik peptid (ANP) va miya natriuretik peptidlari (BNP), ular yurakda hajm yoki bosimning haddan tashqari yuklanishi tufayli miyokard kengayishiga javoban ishlab chiqariladi.

**Kalit so'zlar:** 2-tur qandli diabet, yurak-buyrak sindromi

**Contact phone + 998 90 317 03 90**

**ALIMOVA Kamola Botirovna**

**Doctor of the department of diabetic nephropathy**

**Republican specialized scientific and practical medical center Endocrinology MZ**

**RUZ named after Acad. Yu. Turakulova,**

**Ayxodjaeva Moxira Akmalovna**

**Head of department of the department of diabetic nephropathy**

**Republican specialized scientific and practical medical center Endocrinology MZ**

**RUZ named after Acad. Yu. Turakulova,**

**Jabborova Gavxar Muzravjonovna**

**Doctor of the department of diabetic nephropathy**

**Republican specialized scientific and practical medical center Endocrinology MZ**

**RUZ named after Acad. Yu. Turakulova,**

**Teshabekova Moxira Kudratovna**

**Doctor of the department of diabetic nephropathy**

**Republican specialized scientific and practical medical center Endocrinology MZ**

**RUZ named after Acad. Yu. Turakulova,**

**"The current state of the cardio-renal syndrome in patients with type 2 diabetes. Review"**

**annotation**

**The goal** is to review the literature on the modern state of the question of cardio-renal syndrome in patients with type 2 diabetes

**Methods.** To fulfill this study, we used modern sources of literature [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/), [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/), etc.

**The results obtained.** In this article, the authors performed an overview of literature on the problem of cardio-renal syndromes with type 2 diabetes mellitus. Recognition that cardiovascular diseases are the main cause of patient mortality with CKD (chronic kidney

disease), and, on the contrary, the deterioration of the kidney function is associated with the worst prognosis in patients with cardiovascular diseases led to the introduction of the term cardio-renal syndrome. The authors showed that bidirectional interaction of renal and heart failure is the key concept of cardio-renal syndrome

**Conclusions.** Despite the successes achieved in the field of heart damage, the growth of morbidity and prevalence of heart failure makes it an important health problem. For this reason, various potential biomarkers were proposed that can contribute to the diagnosis. The gold standard in the diagnosis and forecast of chronic heart failure are sodium-formistic peptides, such as the atrial sodium peptide (ANP) and the sodium-refinery peptide of the brain (BNP), which are produced in the heart in response to the myocardial stretching due to overload volume or pressure.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, cardio-renal syndrome

**ВВЕДЕНИЕ.** Существование взаимосвязи между сердцем и почкой было впервые описано в XIX веке Робертом Брайтом, который сообщил о структурных изменениях сердца у пациентов с запущенной болезнью почек [1]. С тех пор новые открытия дали представление о взаимодействии между заболеваниями сердца и почек с точки зрения общих факторов риска (таких как гипертония, ожирение, диабет и атеросклероз) и патофизиологических путей, участвующих в каждом из них [2, 3, 4]. Клинически общая патология сердца и почек оказывает сильное влияние на клинический исход и связана с повышением показателей заболеваемости и смертности [5,6].

Классическое определение кардиоренального синдрома (КРС) было предложено в 2010 г. организацией Acute Dialysis Quality Initiative как термин, объединяющий «заболевания сердца и почек, при которых острая или хроническая дисфункция одного органа может вызывать острую или хроническую дисфункцию другого». [7]. Кроме того, в рамках этого термина существует дальнейшая классификация на различные подтипы в зависимости от дисфункции основного органа и от того, является ли это острой или хронической ситуацией [7]. Однако появление факторов риска, которые могут повлиять как на сердце, так и на почки, усложняет клиническую картину, а вместе с ней и причинно-следственную связь между ними.

КРС - это спектр заболеваний, которые подчеркивают двунаправленный характер повреждения сердца и почек. Наблюдательные и ретроспективные исследования помогли понять распространенность и тяжесть каждого из 5 типов КРС. КРС 1 типа является наиболее распространенным. Характер эпидемиологических данных ограничивает четкое разграничение между типами КРС 2 и 4 типа. В целом, наличие сердечной или почечной дисфункции строго предсказывает неблагоприятный исход для противоположного органа, отмечают авторы из клиники в Детройте, США. [8].

В 2017 году были опубликованы результаты многоцентрового наблюдательного исследования в США, целью которого было изучить, связаны ли эхокардиографические параметры независимо с КРС. Прямого сравнения

естественного течения различных типов КРС не проводилось, отмечали авторы. [9]. Авторы пришли к выводу, что до 19% пациентов с хронической формой КРС впоследствии разовьется острый синдром. Развитие острого КРС или 4-го типа независимо связано со смертностью, острая форма имеет наихудший прогноз.

**ЦЕЛЬ** – выполнить обзор литературы по современному состоянию вопроса о кардио-рenalном синдроме у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Для выполнения данного исследования нами были использованы современные источники литературы [www.pubmed](http://www.pubmed), [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com) и др.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Классификация и этиопатогенез кардио-рenalного синдрома при сахарном диабете 2 типа.** Хорошо известно, что у большого числа пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (СН) с различной степенью сердечной и почечной дисфункции обычно первичное заболевание сердца или почек часто связано с дисфункцией или повреждением другого. Термин кардиоренальный синдром (КРС) все чаще использовался без последовательного или общепринятого определения. Чтобы включить широкий спектр взаимосвязанных нарушений и подчеркнуть двунаправленную природу взаимодействий сердца и почек, была предложена новая классификация КРС с 5 подтипаами, которые отражают патофизиологию, временные рамки и характер сопутствующей сердечной и почечной дисфункции. КРС обычно можно определить как патофизиологическое заболевание сердца и почек, при которой острые или хроническая дисфункция одного органа может вызвать острую или хроническую дисфункцию другого. Хотя КРС обычно называют острые дисфункции почек после острого сердечного заболевания, в настоящее время четко установлено, что нарушение функции почек может отрицательно сказаться на сердечной функции. [10]. Имеется 5 типов КРС [4] :

1.Острый КРС 1 типа – характеризуется острым обострением сердечной недостаточности, вызывающим ОПН

2. При хроническом КРС 2 типа хронические нарушения сердечной функции приводят к нарушению функции почек

3.Острый КРС 3 типа – это первичная почечная дисфункция, вызванная геморулонефритом, ОПП после контрастного повреждения почек и после АКШ / хирургического вмешательства, вызывает острую сердечную дисфункцию и может быть отнесена к этой категории

4.Хронический КРС 4 типа –или T4CRS. Это наиболее распространенный тип СВК, наблюдаемый в клинической практике. Гипертония, диабет, ускоренный атеросклероз и атеросклероз приводят к увеличению повреждения эндотелия. В условиях хронической и устойчивой (объем и давление) перегрузки, как у пациентов с ХБП; пагубные эффекты гипертрофии, повышения давления в камере левого желудочка и фиброза преобладают, что приводит к развитию кардиомиопатии и недостаточности ЛЖ.

5.Вторичный КРС 5 типа- этот тип СВК четко не определен, не имеет понимания конкретной патофизиологии и состоит из клинического состояния, а именно. диабет, сепсис, амилоидоз, СКВ и т. д., которые одновременно вызывают заболевание сердца и почек.

По данным итальянского многоцентрового исследования в 2018 г [ 11], современная классификация кардиоренального синдрома не различает механизмы, приводящие к сердечной и почечной недостаточности. Кардиоренальный синдром 1 типа (КРС-1) является результатом сочетания нейрогормональной активации, дисбаланса жидкости, недостаточного наполнения артерий, повышения почечного и абдоминального давления и агрессивного противозастойного лечения. Диагностика КРС-1 должна включать оценку исходной функции почек, время, курс и величину почечной дисфункции (ПД), а также введение конкретных биомаркеров, способных идентифицировать раннее повреждение почек. Таким образом, КРС-1 представляет собой гетерогенный синдром, который необходимо лучше определить и классифицировать с учетом клинического статуса, состояния почек и лечения. [12].

В 2021 г многоцентровое исследование в Испании, посвященное обзору литературы показало, что фиброз - обычная характеристика прогрессирования поражения органов, которая была предложена не только как маркер, но и как важный фактор патофизиологии КРС в целом. В связи с актуальностью фиброза его исследование может дать представление о механизмах и целях, которые потенциально могут быть модулированы для предотвращения развития фиброза [13].

**Патогенетические механизмы в развитии биохимических, структурных и функциональных изменений сердца и почек при сахарном диабете 2 типа с кардио-ренальным синдромом.** Проблемы, связанные с окислительным стрессом (ОС) в организме, являются крайне актуальными, о чем свидетельствуют многочисленные как отечественные, так и зарубежные научные публикации, в которых рассматриваются различные аспекты данного состояния, роль активных форм кислорода (АФК или ROS) и свободных радикалов в здоровом организме, формирование, развитие и возможности коррекции ОС при различных патологиях [14-17]. Оксилиттельный стресс в современной научной литературе зачастую рассматривают как один из наиболее общих патологических процессов, сущностью которого является разбалансировка состояния про- и антиоксидантных систем защиты (АСЗ или ADS), тканей, органов.

Признание того, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности пациентов с ХБП, и, наоборот, ухудшение функции почек связано с худшим прогнозом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, привело к введению термина кардио- ренальный синдром, определенного Ronco et al. ( 2008 ).

Двунаправленное взаимодействие почечной и сердечной недостаточности является ключевой концепцией кардио-почечного синдрома (Ronco et al., 2008 ; Kumar et al., 2014 ) . Дисфункция каждого органа может вызывать и закреплять повреждение другого через сложные гемодинамические, нейрогормональные (например, чрезмерно активированный SRS, РААС и т. Д.), Биохимические (например, повышенный окислительный / нитративный стресс и т. Д.), Воспалительные и иммунологические пути. (Bock and Gottlieb, 2010 ; Brisco and Testani, 2014 ).

КРС, как известно и описано выше, имеет пять подтипов, классификация которых основана на пораженном в первую очередь органе (сердце, почка или оба,

например, при сепсисе) и временном интервале (острый или хронический) (Ronco et al., 2008 ; Husain-Syed et al., 2015 ).

T4CRS - это КРС 4 типа, при котором ХБП является основным заболеванием, включая, например, формы диабетической, гипертонической, аутоиммунной и т. Д. Нефропатии, и вызывает прогрессирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсохрФВ), а позднее - сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса ( СНснижФВ ) (Husain-Syed et al., 2015 ; Pinheiro da Silva и Vaz da Silva, 2016 ).

Хронические функциональные, структурные и электрофизиологические изменения сердца, связанные с ХБП, также называют уремической кардиомиопатией (Husain-Syed et al., 2015 ). Он характеризуется гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и диастолической дисфункцией в фазе СНсохрФВ и более поздним интерстициальным фиброзом, разрежением капилляров и систолической дисфункцией в фазе СНснижФВ (Kocsis et al., 2012 ; Husain-Syed et al., 2015 ). Эпидемиологические и визуализирующие исследования предположили, что ведущим проявлением уремической кардиомиопатии является ГЛЖ (Mark et al., 2006 ; Siedlecki and Muslin, 2008 ; Alhaj et al., 2013 ).

Самая опасная часть окислительного стресса — это образование реактивных форм кислорода (РФК), в которые входят свободные радикалы и пероксины. При этом, наименее реактивный РФК, супероксид, преобразуется в более агрессивные формы (гидроксильный радикал и др.), что приводит к окислению и тема самым к повреждению многих компонентов самой клетки—липидов, ДНК и белков. Большая часть РФК постоянно образуются в клетке и имеет определенную небольшую концентрацию, не угрожающую клетке. Таким образом РФК, появляющиеся в качестве побочных продуктов нормального клеточного метаболизма не вызывают повреждения клетки. Однако, уровень РФК, превышающий защитные возможности клетки ведет к разрушению клетки. Далее в зависимости от силы стресса клетки могут погибнуть в результате апоптоза, когда внутреннее содержимое клетки успевает деградировать до нетоксичных продуктов распада, или вследствие некроза, когда сила окислительного стресса слишком велика. Развитие некроза разрушает клеточную мембрану и содержимое клетки выходит в окружающую среду, что может в результате повредить окружающие клетки и ткани. [18, 19].

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что повышенный окислительный / нитрационный стресс может быть ключевым фактором в развитии сложных биохимических, структурных и функциональных изменений, связанных с T4CRS или КРС 4 типа и почечной саркопенией. Понимание сложных взаимодействий между оксидативным / нитративным стрессом и другими патологическими путями (например, воспалением, гипертрофией кардиомиоцитов, фиброзом, гибелью клеток и т. Д.) необходимо для разработки новых таргетных методов лечения пациентов с T4CRS и саркопенией почек.

Нитрационный стресс происходит тогда, когда образование активных форм азота (АФА или RNS) превышает способность биологической системы их нейтрализовать и элиминировать. Нитрозативный стресс может привести к

нитрозированию, и, соответственно, изменению структур различных белков, ингибираванию их биологических функций.

Окислительный /нитрационный стресс характеризуется повышенными уровнями ROS и RNS, включая, например, супероксид ( $O_2^-$ ), пероксид водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильный радикал ( $OH$ ) и пероксинитрит ( $ONOO^-$ ) (Sies, 1997 ; Sárközy et al., 2016 ; Radi, 2018 ). Причиной же развития повышенного окислительного / ниттивного стресса может быть чрезмерное производство и / или неудовлетворительное удаление антиоксидантными защитными механизмами высокореактивных молекул ROS / RNS (Sies, 1997 ; Sárközy et al., 2016 ; Radi, 2018 )

Любой орган или система могут подвергаться окислительному или нитрационному стрессу. Наиболее предрасположены к стрессу дыхательная система (воздействие большого количества кислорода), мозг (высокая метаболическая активность и низкий уровень эндогенных АО), глаз (постоянное УФ-облучение), система кровообращения (колебания уровней кислорода и оксида азота) и репродуктивная система (высокая метаболическая активность сперматозоидов). Практически все ткани получают повреждения при ишемии/реперфузии. Их тяжесть зависит от многих факторов, один из которых – длительность ишемии. К настоящему времени накоплено множество данных, подтверждающих важнейшую роль окислительного повреждения в развитии поражения на этапе реперфузии

Прямая количественная оценка АФК и АФА, присутствующих в биологических системах, очень сложна или практически невозможна. Для определения окислительного статуса либо анализируют продукты реакций свободных радикалов с биомолекулами, либо используют экзогенные «ловушки» и анализируют стабилизированные продукты. Кроме того, можно проводить оценку повреждений и изменений ADS, например, регуляторных механизмов экспрессии эндогенных АО. 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-OH-dG) является продуктом окислительного повреждения ДНК, вызванного ROS и RNS, и служит доказанным маркером окислительного стресса. Определение 8-изопростана в крови или моче является чувствительным методом определения интенсивности окислительного стресса. В современной литературе представлены данные о повышении уровня 8-ИП при нейродегенеративных заболеваниях, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии.♦

Таким образом, КРС представляет собой слияние сложных гемодинамических, нейрогормональных и воспалительных путей, которые инициируют и распространяют неадаптивный перекрестный обмен между сердцем и почками. Некоторые из этих патофизиологических принципов были описаны в более ранних исторических экспериментах. В последнее десятилетие были предприняты значительные усилия по рационализации его определения, клинических фенотипов и классификации с целью повышения точности диагностики и предоставления оптимальных целенаправленных медицинских методов лечения. Возможность охарактеризовать различные аспекты КРС на основе его патофизиологии представляет собой некоторые точки зрения на фоне нескольких передовых диагностических стратегий, в частности кардиorenальных биомаркеров, которые могут помочь в точном определении клинического фенотипа, прогноза и т. д. и

предоставление оптимальных медицинских методов лечения в будущих исследованиях [20].

**Клинические особенности сахарного диабета 2 типа с кардио-рениальным синдромом.** КРС типа 1 характеризуется ухудшением сердечной функции, приводящим к острому повреждению почек (ОПП или АКІ) и / или дисфункции обоих органов [ 21 ]. Около 25–30% пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) имеют ОПП, часто после ишемической или неишемической болезни сердца [ 22 -24 ]. Эти пациенты имеют более высокую смертность и более длительную госпитализацию [ 25 ]. КРС-1 имеет сложную патофизиологию, с гемодинамическими и негемодинамическими изменениями, для которых лечение не показывает никаких улучшений [ 26 , 27 ], что демонстрирует необходимость обнаружения и понимания задействованных механизмов.

Столкнувшись с падением уровня АД из-за развития СН, почки реагируют на снижение сердечного выброса, задерживая натрий и воду. Тем не менее было продемонстрировано, что повышение центрального венозного давления может привести к нарушению функции почек и застою почек [ 28 ]. В этом контексте нейрогормональная активация через систему ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) также играет важную роль, поскольку она является как исходным компенсаторным механизмом уменьшения объема вследствие повреждения желудочка, так и долгосрочным инициатором сердечно-сосудистых заболеваний. и почечная дисфункция [29, 30]. Другие негемодинамические механизмы, такие как воспаление и окислительный стресс, были установлены как общие пути клеточной дисфункции при сердечной и почечной недостаточности [31 ].

КРС 2 типа определяется как хроническая сердечная дисфункция, которая приводит к прогрессирующему появлению почечной недостаточности, что способствует развитию хронической болезни почек (ХБП) [32 ,33]. В 2012 году ХБП была определена в исследовании «Заболевания почек: улучшение глобальных результатов» (KDIGO) как нарушение функции или структуры почек, которое сохраняется более 3 месяцев и имеет последствия для здоровья. Он классифицируется на основе причины, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл / мин на 1,73 м<sup>2</sup> и степени альбуминурии [ 34 ]. Мета-анализ Damman et al. показали, что почти треть (32%) из 1 миллиона изученных пациентов с сердечной недостаточностью имели ХБП, а у 23% наблюдалось ухудшение функции почек [ 35], подтверждая, что почечная дисфункция является важным фактором сопутствующих заболеваний при сердечной недостаточности.

КРС 3-го типа возникает при остром ухудшении функции почек на фоне острой почечной недостаточности (ОПН), ишемии или гломерулонефрита, которое приводит к острому повреждению сердца и / или дисфункции. ОПН может вызывать сердечные приступы в результате перегрузки жидкостью, гиперкалиемии или метаболического ацидоза, но точную причину повреждения трудно установить, поскольку существуют общие сопутствующие заболевания и вариабельность факторов риска ОПН [36].

КРС- 4 типа характеризуется поражением сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП на любой стадии. Хорошо известно, что почечная дисфункция является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом риск миокардиальной инфекции и внезапной смерти выше у пациентов с ХБП

[ 37 ]. Многочисленные исследования показали, что существует независимая связь между тяжестью ХБП, оцениваемой по степени снижения функции почек, и последующими сердечными событиями [ 38 ], что может свидетельствовать о том, что ХБП, вероятно, ускоряет риск и развитие сердечно-сосудистые заболевания.

КРС 5типа представляет собой одновременное повреждение и / или дисфункцию сердца и почек в результате системного состояния, такого как сепсис, токсичность лекарств, волчанка, цирроз или амилоидоз . Хотя было предложено много путей, сложно идентифицировать механизмы, которые участвуют в CRS-5 из-за множества факторов и последовательности вовлечения органов [ 39 ].

КРС-5типа подразделяется на четыре стадии в зависимости от степени тяжести: сверхострый (0–72 ч после постановки диагноза), острый (3–7 дней), подострый (7–30 дней) и хронический (более 30 дней) . Обычно существующие исследования КРС-5 относятся к острым или острым стадиям, поскольку они оценивают эффекты сепсиса. Сепсис, определяемый как опасная для жизни дисфункция органа, вызванная нарушением регуляции реакции хозяина на инфекцию , является одной из наиболее частых причин смерти среди госпитализированных пациентов [ 40 ], среди которых высока распространенность КРС-5 [ 41 ].

**Биохимические и гемодинамические особенности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ассоцииированного с кардио-рenalным синдромом и вопросы диагностики.** По данным недавних работ, вошедших в анализ многоцентрового исследования, опубликованного в США в 2018 г, прогностические последствия ухудшения функции почек (УПФ) при острой сердечной недостаточности различны; таким образом, существует необходимость дифференцировать последствия УПФ, чтобы выбрать правильную тактику. Лучше всего это можно сделать с помощью биомаркеров, которые могут дать клиницисту оценку физиологического состояния во время развития WRF в режиме реального времени. В этом обзоре были обобщены текущие кардиологические и почечные биомаркеры и их статус при оценке КРС. [42].

По данным многоцентрового исследования, выполненного в Китае в 2020 г, СН остается постоянной угрозой для пациентов с ХБП. Хотя для раннего выявления, диагностики и прогноза ХБП применялись различные биомаркеры СН, на них легко влияет почечная недостаточность, что ограничивает их использование у этих пациентов. В этом обзоре были исследованы основные четыре группы биомаркеров СН. К ним относятся те, которые связаны с: растяжением миокарда, т.е. натрийуретическим пептидом головного мозга (BNP), N-концевым про-BNP (NT-proBNP) и среднерегиональным проатриальным натрийуретическим пептидом (MR-proANP); повреждение миоцитов, то есть высокочувствительный тропонин Т (hsTnT), связывающий жирные кислоты сердечные кислоты (H-FABP); фиброз, ремоделирование матрикса и воспаление, т.е. растворимый стимулирующий рост ген 2 (sST2), галектин-3 (Gal-3), фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15); и почечная функция, т. е. липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула-1 повреждения почек (KIM-1), цистатин С (CysC), натрий в моче и альбумин в моче. В этом обзоре были освещены классические биомаркеры СН с критическими значениями, скорректированными с учетом скорости клубочковой фильтрации, обобщены результаты исследований новых биомаркеров СН и направления будущих

исследований. Поскольку диагностическая и прогностическая ценность биомаркера в одной временной точке ограничена, биомаркеры следует комбинировать и контролировать несколько раз для оптимального клинического воздействия, отмечают авторы [ 43 ]

**Сердечные изменения, связанные с почечной недостаточностью.** Поскольку ХБП считается важным осложнением, связанным с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью. Этот повышенный риск частично связан с общими факторами риска, такими как гипертония, ожирение или диабет, но не полностью, поскольку связь между ХБП и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется после корректировки факторов риска. Расчетная СКФ (рСКФ) на основе альбуминурии и креатинина в настоящее время считается полезными измерениями для прогнозирования сердечно-сосудистого риска, поскольку они улучшают различие смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ХБП, помимо традиционных факторов риска [ 44 , 45 ].

У пациентов с ХБП часто наблюдаются структурные и функциональные изменения сердца от ранних стадий до терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН), которые включают ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), клапанный склероз, снижение фракции выброса (ФВ) и диастолическое давление. дисфункция [ 46 ].

Эхокардиографические исследования показали, что ремоделирование ЛЖ широко распространено среди пациентов с ХБП и признано важным предиктором плохого прогноза. На геометрию ЛЖ у пациентов с ХБП влияет множество факторов. Перегрузка давлением вызывает утолщение стенок ЛЖ, что приводит к концентрической гипертрофии, тогда как гиперволемия и анемия способствуют развитию эксцентрической гипертрофии . В двух исследованиях сообщалось о существовании связи между гипертрофией ЛЖ и почечной дисфункцией, характеризующейся низким рСКФ, которая не зависит от других факторов риска, что свидетельствует о том, что нарушение функции почек способствует гипертрофии ЛЖ. Кроме того, они также описывают, что геометрия ЛЖ имеет тенденцию смещаться в сторону концентрической гипертрофии ЛЖ при развитой дисфункции почек, а не эксцентрической гипертрофии [ 47 ]. Недавнее клиническое исследование показало, что стадии связаны с ремоделированием ЛЖ даже при более легкой ХБП, поскольку у 22% из 90 пациентов со стадиями 1–3 наблюдалась концентрическая гипертрофия, 19% эксцентрическая гипертрофия и 20% концентрическое ремоделирование [ 48 ].

Большинство исследований, изучающих связь между ХБП и сердечными изменениями, были сосредоточены на оценке массы или гипертрофии ЛЖ, в то время как меньшее количество исследований изучали функцию ЛЖ (ни систолическую, ни диастолическую) [ 49 ]. Что касается систолической функции ЛЖ, ФВ ЛЖ использовалась в большинстве исследований, хотя субклиническая систолическая дисфункция может возникать у пациентов с ХБП, несмотря на нормальную ФВ ЛЖ [ 50 ]. Диастолическая дисфункция обычно существует с систолической дисфункцией во время ремоделирования ЛЖ и часто встречается у пациентов с ХБП [ 51 ].

Многочисленные исследования оценивали функцию ЛЖ у пациентов с ХБП, пытаясь найти связь между рСКФ или альбуминурией и изменениями систолической или диастолической функции. Согласно литературным данным, систолическая дисфункция сильно коррелирует с альбуминурией при низком рСКФ .Однако существует большая изменчивость. Точно так же диастолическая дисфункция ассоциируется с альбуминурией в большей степени, чем рСКФ [ 52 ]. Таким образом, некоторые исследования выявили четкую связь между низкой рСКФ, диастолической дисфункцией ЛЖ и ГЛЖ [ 53 ].

Руководства по HF в настоящее время рекомендуют мониторинг BNP и его предшественника, N-терминального проБНР (NT-proBNP), для оценки прогрессирования ХСН. Однако следует признать, что возраст, масса тела, почечная недостаточность и заболевания легких влияют на его плазменные концентрации . Другие молекулы, связанные с некрозом или повреждением миоцитов, были оценены как биомаркеры HF, такие как сердечные тропонины (cTn), которые являются регуляторными белками, участвующими в сокращении. Комплекс тропонина образован сердечным тропонином С (cTnC), I (cTnI) и Т (cTnT), который диссоциирует после связывания  $\text{Ca}^{2+}$  с cTnC. cTnI и cTnT считаются эталонными маркерами повреждения миокарда, поскольку их концентрации в крови повышаются после повреждения миоцитов [ 54 ].

**Почечные изменения, связанные с сердечной недостаточностью.**Как объяснялось ранее, КРС-1 и КРС-2 характеризуются прогрессирующим поражением почек из-за СН. Сообщается, что более 50% пациентов с сердечной недостаточностью страдают почечной недостаточностью . Действительно, даже небольшое снижение функции почек связано с более высоким уровнем смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [55 ]. Наиболее часто используемые диагностические измерения почечного повреждения - это СКФ, креатинин сыворотки и диурез.

Систолическое АД и эффективный артериальный объем снижаются при развитии СН, что приводит к снижению почечного кровотока, а также СКФ . Чтобы сохранить адекватный кровоток, почки саморегулируются с помощью различных механизмов, включая симпатическую нервную систему (СНС) и активацию РААС, которые действуют как вазоконстрикторы афферентной и эфферентной артериолы [ 56 ]. В долгосрочной перспективе эта активация нейрогормональной оси может привести к повреждению подоцитов [ 79 ], потере мезангальной целостности [ 57 ], повреждению канальцев и клубочков и дисфункции почек [ 58 ], которые часто связаны с ХБП и ХПН.

Термин почечная недостаточность обычно используется в клинических условиях для обозначения ситуации, когда наблюдается стойкое снижение рСКФ в краткосрочной перспективе. Другой важной концепцией является ухудшение функции почек, которое, как считается, возникает у тех пациентов, у которых сывороточный креатинин увеличивается на 25% по сравнению с базальным уровнем или рСКФ снижается более чем на 20% в течение примерно 25 недель [ 59 ]. ОКН характеризуется быстрой потерей функции почек, которая может произойти у пациентов с сердечной недостаточностью, когда диурез уменьшается  $<0,5$  мл / кг / ч

за 6–12 ч или базальный уровень креатинина сыворотки повышается  $\geq 0,3$  мг / дл за 48 ч [ 60 ].

Помимо традиционных маркеров снижения клубочковой фильтрации, таких как креатинин и альбуминурия [ 61 ], также были предложены другие маркеры, такие как цистатин С и азот мочевины крови (BUN). как возможные биомаркеры повреждения канальцев. Одним из них является липокалин, связанный с нейтрофилами и желатиназой (NGAL), небольшой гликопротеин, экспрессирующийся в почечных и других типах клеток, которым приписываются различные функции [ 62 ]. Его участие в почечных патологиях и его роль в качестве биомаркера обусловлена его быстрым высвобождением в ответ на поражение канальцев и его присутствием в плазме, сыворотке и моче, что упрощает количественную оценку [63]. Другой предлагаемой молекулой является молекула повреждения почек-1 (KIM-1), трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся в низких уровнях в здоровых почках. Вскоре после повреждения канальцев, расщепление KIM-1 позволяет его секреции поврежденными клетками в просвет канальцев, что приводит к обнаружению в моче, где он выводится [ 64]. Более того, его роль в качестве биомаркера оказалась связанной с воспалением и фиброзом в поврежденной почке, что помогло бы контролировать степень повреждения канальцев. Интерлейкин-18 (IL-18) - провоспалительный цитокин, который экспрессируется в активированных макрофагах, почечных эпителиальных клетках и других . IL-18 в моче считается маркером как краткосрочного, так и длительного повреждения при ОКН (острая коронарная недостаточность), поскольку он увеличивается в течение 6 часов после инсульта или, по крайней мере, за день до повышения креатинина в сыворотке [ 64 ] СД 2 типа, представляется актуальным.

**ВЫВОДЫ.** Несмотря на успехи, достигнутые в области повреждения сердца, рост заболеваемости и распространенности сердечной недостаточности делает ее важной проблемой для здоровья. По этой причине были предложены различные потенциальные биомаркеры, которые могут способствовать диагностике. Золотым стандартом в диагностике и прогнозе хронической сердечной недостаточности являются натрийуретические пептиды, такие как предсердный натрийуретический пептид (ANP) и натрийуретический пептид мозга (BNP), которые вырабатываются в сердце в ответ на растяжение миокарда в результате перегрузки объемом или давлением. [ 71 ].

#### REFERENCES / СНОСКИ / ИҚТИБОСЛАР:

1. Bright R. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease, Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. Med. Chir. Rev. 1836;25:23–35. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Zannad F., Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. Circulation. 2018;138:929944.doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Cabandugama P.K., Gardner M.J., Sowers J.R. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension. Med. Clin. North Am. 2017;101:129–137. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Banerjee S., Panas R. Diabetes and Cardiorenal Syndrome: Understanding the “Triple Threat” Hell. J. Cardiol. 2017;58:342–347. doi: 10.1016/j.hjc.2017.01.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

# TIBBIYOT AKADEMIYASI

1-SON 1-JILD YANVAR – 2026 1-QISM

5. McCullough P.A., Jurkovitz C.T., Pergola P.E., McGill J.B., Brown W.W., Collins A.J., Chen S.-C., Li S., Singh A., Norris K.C., et al. Independent Components of Chronic Kidney Disease as a Cardiovascular Risk State. Arch. Intern. Med. 2007;167:1122–1129. doi: 10.1001/archinte.167.11.1122. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Raina R., Nair N., Chakraborty R., Nemer L., Dasgupta R., Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. Cardiol. Res. 2020;11:76–88. doi: 10.14740/cr955. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., Anand I., Aspromonte N., Bagshaw S.M., Bellomo R., Berl T., Bobek I., Cruz D.N., et al. Cardio-Renal Syndromes: Report from the Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur. Heart J. 2009;31:703–711. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Junior Uduman Epidemiology of Cardiorenal Syndrome Adv Chronic Kidney Dis . 2018 Sep;25(5):391-399. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.009.
9. Thomas A Mavrakanas , Aisha Khattak , Karandeep Singh , David M Charytan. Epidemiology and Natural History of the Cardiorenal Syndromes in a Cohort with Echocardiography //Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Oct 6;12(10):1624-1633. doi: 10.2215/CJN.04020417. Epub 2017 Aug 11.
10. Claudio Ronco<sup>1</sup>, Antonio Bellasi<sup>1</sup>, Luca Di Lullo<sup>2</sup>Cardiorenal Syndrome: An Overview //Adv Chronic Kidney Dis . 2018 Sep;25(5):382-390. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.004.
11. Gautam Phadke, MD and Madhukar Misra, MD Cardio-Renal Syndrome Mo Med. 2011 Jan-Feb; 108(1): 42–44.
12. Alberto Palazzuoli 1, Gaetano Ruocco 2Heart-Kidney Interactions in Cardiorenal Syndrome Type 1// Adv Chronic Kidney Dis. 2018 Sep;25(5):408-417. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.013.
13. Beatriz Delgado-Valero 1, Victoria Cachofeiro 1 2, Ernesto Martínez-Martínez 1 2Fibrosis, the Bad Actor in Cardiorenal Syndromes: Mechanisms Involved //Cells. 2021 Jul 19;10(7):1824. doi: 10.3390/cells10071824.
14. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона. // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34. – №3. – С. 21–34.
15. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дезадаптации и патологии. // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2015. – Т. 2. – №2. – С. 5–18.
16. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: добро и зло. // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – №3 – С. 2–10.
17. Prokopieva V.D., Yarygina E.G., Bokhan N. A., Ivanova S.A. Use of Carnosine for Oxidative Stress Reduction in Different Pathologies // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2016. – Article ID 2939087. – 8 p. – doi: 10.1155/2016/2939087
18. Меньщикова Е.. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты,— М.: Фирма «Слово», 2006. — 556 с.
19. Кириленко Елена Анатольевна, Онопко Виктор Фёдорович. Окислительный стресс и мужская fertильность: современный взгляд на проблему // Acta Biomedica Scientifica. — 2017.
20. Janani Rangaswami 1, Roy O Mathew 2Pathophysiological Mechanisms in Cardiorenal Syndrome //Adv Chronic Kidney Dis. 2018 Sep;25(5):400-407. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.006.
21. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., Anand I., Aspromonte N., Bagshaw S.M., Bellomo R., Berl T., Bobek I., Cruz D.N., et al. Cardio-Renal Syndromes: Report from the Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur. Heart J. 2009;31:703–711. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Heywood J.T., Fonarow G., Costanzo M.R., Mathur V.S., Wigneswaran J.R., Wynne J. High Prevalence of Renal Dysfunction and Its Impact on Outcome in 118,465 Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure: A Report from the ADHERE Database. J. Card. Fail. 2007;13:422–430. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Ronco C., Ciciora M., McCullough P.A. Cardiorenal Syndrome Type 1. J. Am. Coll. Cardiol. 2012;60:1031–1042. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.077. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

24. Prins K.W., Thenappan T., Markowitz J.S., Pritzker M.R. Cardiorenal Syndrome Type 1: Renal Dysfunction in Acute Decom-Pensated Heart Failure. *J. Clin. Outcomes Manag.* 2015;22:443–454. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
25. Ronco C., Bellasi A., Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2018;25:382–390. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S., Sokos G., Taylor D.O., Starling R.C., Young J.B., Tang W.W. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced
27. Ames M.K., Atkins C.E., Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone System and Its Suppression. *J. Veter. Intern. Med.* 2019;33:363–382. doi: 10.1111/jvim.15454. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Brewster U.C., Perazella A.M. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the Kidney: Effects on Kidney Disease. *Am. J. Med.* 2004;116:263–272. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.034. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Virzì G.M., Clementi A., De Cal M., Brocca A., Day S., Pastori S., Bolin C., Vescovo G., Ronco C. Oxidative Stress: Dual Pathway Induction in Cardiorenal Syndrome Type 1 Pathogenesis. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2015;2015:1–9. doi: 10.1155/2015/391790. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Harrison J.C., Smart S.D.G., Besley E.M.H., Kelly J.R., Read M.I., Yao Y., Sammut I. A Clinically Relevant Functional Model of Type-2 Cardio-Renal Syndrome with Paraventricular Changes Consequent to Chronic Ischaemic Heart Failure. *Sci. Rep.* 2020;10:1–12. doi: 10.1038/s41598-020-58071-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Rangaswami J., Bhalla V., Blair J.E., Chang T.I., Costa S., Lentine K.L., Lerma E., Mezue K., Molitch M., Mullens W., et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e840–e878. doi: 10.1161/CIR.000000000000664. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Stevens P.E., Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann. Intern. Med.* 2013;158:825–830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Damman K., Valente M.A., Voors A.A., O'Connor C.M., Van Veldhuisen D.J., Hillege H.L. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2014;35:455–469. doi: 10.1093/euroheartj/eht386. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Di Lullo L., Reeves P.B., Bellasi A., Ronco C. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury. *Semin. Nephrol.* 2019;39:31–40. doi: 10.1016/j.semephrol.2018.10.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Mentzer R.M., Oz M.C., Sladen R.N., Graeve A.H., Hebeher R.F., Luber J.M., Smedira N.G. Effects of Perioperative Nesiritide in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery: The NAPA Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49:716–726. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.048. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A., Swedberg K., McMurray J.J., Yusuf S., Granger C.B., Michelson E.L., Ostergren J., Cornel J., et al. Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients with Heart Failure. *Circulation.* 2006;113:671–678. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Vincent J.-L., Rello J., Marshall J.K., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., Moreno R., Lipman J., Gomersall C., Sakr Y., et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009;302:2323–2329. doi: 10.1001/jama.2009.1754. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Mehta R.L., Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Bouchard J., Soroko S.B., Ikizler T., Paganini E.P., Chertow G.M., Himmelfarb J. Sepsis as a Cause and Consequence of Acute Kidney Injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensiv. Care*

- Med. 2010;37:241–248. doi: 10.1007/s00134-010-2089-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Nicholas Wettersten 1, Alan S Maisel 1, Dinna N Cruz 2Toward Precision Medicine in the Cardiorenal Syndrome //Adv Chronic Kidney Dis. 2018 Sep;25(5):418-424.doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.017.
40. Xiaorong Han 1, Shuai Zhang 1, Zhongbo Chen 1, Binay Kumar Adhikari 2, Ying Zhang 1, Jin Zhang 1, Jian Sun 3, Yonggang Wang 4Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease //Clin Chim Acta. 2020 Nov;510:298-310. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.040. Epub 2020 Jul 23.
41. Matsushita K., Coresh J., Sang Y., Chalmers J., Fox C., Guallar E., Jafar T., Jassal S.K., Landman G.W.D., Muntner P., et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Prediction of Cardiovascular Outcomes: A Collaborative Meta-Analysis of Individual Participant Data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:514–525. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00040-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. James M.T., Grams M.E., Woodward M., Elley C.R., Green J.A., Wheeler D.C., de Jong P., Gansevoort R.T., Levey A.S., Warnock D.G., et al. A Meta-Analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension with Acute Kidney Injury. Am. J. Kidney Dis. 2015;66:602–612. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.338. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Matsuo H., Dohi K., Machida H., Takeuchi H., Aoki T., Nishimura H., Yasutomi M., Senga M., Ichikawa T., Kakuta K., et al. Echocardiographic Assessment of Cardiac Structural and Functional Abnormalities in Patients with End-Stage Renal Disease Receiving Chronic Hemodialysis. Circ. J. 2018;82:586–595. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0393. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Matsumoto M., Io H., Furukawa M., Okumura K., Masuda A., Seto T., Takagi M., Sato M., Nagahama L., Omote K., et al. Risk Factors Associated with Increased Left Ventricular Mass Index in Chronic Kidney Disease Patients Evaluated Using Echocardiography. J. Nephrol. 2012;25:794–801. doi: 10.5301/jn.5000066. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Pluta A., Stróżecki P., Krintus M., Odrowaz-Sypniewska G., Manitius J. Left Ventricular Remodeling and Arterial Remodeling in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 1–3. Ren. Fail. 2015;37:1–6. doi: 10.3109/0886022X.2015.1061669. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Matsushita K., Ballew S., Coresh J. Influence of Chronic Kidney Disease on Cardiac Structure and Function. Curr. Hypertens. Rep. 2015;17:1–9. doi: 10.1007/s11906-015-0581-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Toida T., Toida R., Yamashita R., Komiya N., Uezono S., Komatsu H., Ishikawa T., Kitamura K., Sato Y., Fujimoto S. Grading of Left Ventricular Diastolic Dysfunction with Preserved Systolic Function by the 2016 American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging Recommendations Contributes to Predicting Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. Cardiorenal Med. 2019;9:190–200. doi: 10.1159/000496064. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Shah S., Kitzman D.W., Borlaug B., Van Heerebeek L., Zile M., Kass D.A., Paulus W.J. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2016;134:73–90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Zhou J., Cui X., Jin X., Zhou J., Zhang H., Tang B., Fu M., Herlitz H., Cui J., Zhu H., et al. Association of Renal Biochemical Parameters with Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Community-Based Elderly Population in China: A Cross-Sectional Study. PLoS ONE. 2014;9:e88638. doi: 10.1371/journal.pone.0088638. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Kang E., Ryu H., Kim J., Lee J., Lee K., Chae D., Sung S.A., Kim S.W., Ahn C., Oh K. Association Between High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Echocardiographic Parameters in Chronic Kidney Disease: Results from the KNOW-CKD Cohort Study. J. Am. Heart Assoc. 2019;8:e013357. doi: 10.1161/JAHA.119.013357. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Savic-Radojevic A., Pljesa-Ercegovac M., Matic M., Simic D., Radovanovic S., Simic T. Novel Biomarkers of Heart Failure. Adv. Clin. Chem. 2017;79:93–152. doi: 10.1016/bs.acc.2016.09.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Arslan M., Dedic A., Boersma E., A Dubois E. Serial High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurements to Rule Out Acute Myocardial Infarction and a Single High Baseline Measurement for Swift Rule-In: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2020;9:14–22. doi: 10.1177/2048872618819421. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Vogt L., Bangalore S., Fayyad R., Melamed S., Hovingh G.K., DeMicco D.A., Waters D.D. Atorvastatin Has a Dose-Dependent Beneficial Effect on Kidney Function and Associated Cardiovascular Outcomes: Post Hoc Analysis of 6 Double-Blind Randomized Controlled Trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8:e010827. doi: 10.1161/JAHA.118.010827. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Borovac J.A., D'Amario D., Bozic J., Glavas D. Sympathetic Nervous System Activation and Heart Failure: Current State of Evidence and the Pathophysiology in the Light of Novel Biomarkers. *World J. Cardiol.* 2020;12:373–408. doi: 10.4330/wjc.v12.i8.373. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Drugos C.P., Picciotto C., Lepa C., Krakow M., Stöber A., Eddy M.-L., Weide T., Jeibmann A., Krahn M., Van Marck V., et al. Nephrin Signaling Results in Integrin  $\beta$ 1 Activation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;30:1006–1019. doi: 10.1681/ASN.2018040362. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Stoll D., Yokota R., Aragão D.S., Casarini D.E. Both Aldosterone and Spironolactone Can Modulate the Intracellular ACE/ANG II/AT1 and ACE2/ANG (1-7)/MAS Receptor Axes in Human Mesangial Cells. *Physiol. Rep.* 2019;7:e14105. doi: 10.14814/phy2.14105. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Dörr O., Liebetrau C., Möllmann H., Gaede L., Troidl C., Wiebe J., Renker M., Bauer T., Hamm C., Nef H. Long-Term Verification of Functional and Structural Renal Damage After Renal Sympathetic Denervation. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2016;87:1298–1303. doi: 10.1002/ccd.26355. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Damman K., Tang W.W., Testani J.M., McMurray J.J. Terminology and Definition of Changes Renal Function in Heart Failure. *Eur. Heart J.* 2014;35:3413–3416. doi: 10.1093/eurheartj/ehu320. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Damman K., Testani J.M. The Kidney in Heart Failure: An Update. *Eur. Heart J.* 2015;36:1437–1444. doi: 10.1093/eurheartj/ehv010. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Buonafine M., Martinez-Martinez E., Jaisser F. More Than a Simple Biomarker: The Role of NGAL in Cardiovascular and Renal Diseases. *Clin. Sci.* 2018;132:909–923. doi: 10.1042/CS20171592. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Merdler I., Rozenfeld K.-L., Zahler D., Shtark M., Goldiner I., Loewenstein I.S., Fortis L., Hochstadt A., Keren G., Banai S., et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for the Early Prediction of Acute Kidney Injury in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiorenal Med.* 2020;10:154–161. doi: 10.1159/000506378. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Moresco R.N., Bochi G.V., Stein C.S., de Carvalho J.A.M., Cembranel B.M., Bollick Y.S. Urinary Kidney Injury Molecule-1 in Renal Disease. *Clin. Chim. Acta.* 2018;487:15–21. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Maydan O., McDade P.G., Liu Y., Wu X.-R., Matsell D., Eddy A.A. Uromodulin Deficiency Alters Tubular Injury and Interstitial Inflammation But Not Fibrosis in Experimental Obstructive Nephropathy. *Physiol. Rep.* 2018;6:e13654. doi: 10.14814/phy2.13654. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Edelstein C.L. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2008;15:222–234. doi: 10.1053/j.ackd.2008.04.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]