

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

О. Н. Василькова

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ В ДИАБЕТОЛОГИИ

Под редакцией профессора Т.В. Мохорт

Санкт-Петербург
2019

УДК 616.43/.47(075.8)

ББК ББК 54.15я73

В19

Рецензенты:

Пилотович В.С. – д.м.н, профессор, профессор кафедры урологии и нефрологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

Пырочкин В.М. – д.м.н, профессор, заведующий 1-ой кафедрой внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Научный редактор:

Мохорт Т.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

В19 Василькова О.Н.

Кардиоренальный синдром в диабетологии / О.Н. Василькова; под ред. Т.В. Мохорт. – СПб. : Сциентиа, 2019. – 182 с.

ISBN 978-5-9909130-4-2

Монография посвящена вопросам взаимосвязи кардиальной и почечной патологии при сахарном диабете, представлены данные о распространенности и прогностическом значении нарушений функции почек при сердечно-сосудистой патологии, дана характеристика типам кардиоренального синдрома, отражена диагностическая значимость биомаркеров. Большое внимание автор уделяет современным возможностям лечения кардиоренального синдрома в условиях сахарного диабета.

Монография представляет интерес не только для научных работников, но и для практических врачей разных специальностей (врачей-эндокринологов, врачей-нефрологов, врачей-кардиологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики).

ISBN 978-5-9909130-4-2

Рекомендовано к изданию Научно-методическим Советом учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» 20.02.2019, протокол № 6.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №17-54-04080 и БРФИ согласно договору № M17PM-113 от 01.06.2017.

© Василькова О.Н., 2019

© Оформление. ООО Издательский дом «Сциентиа», 2019

Содержание

Перечень условных обозначений	5
Введение	6
Классификация кардиоренального синдрома	9
Патофизиологические аспекты кардиоренального синдрома	14
Биомаркеры для ранней идентификации кардиоренального синдрома	25
Почечные специфические биомаркеры	31
Гломерулярные биомаркеры	31
Цистатин С	31
Цистатин С в диагностике ХБП у пациентов с СД 2 типа	31
Цистатин С – маркер кардиоренального синдрома	33
Цистатин С – фактор атерогенеза	35
Проксимальные тубулоспецифические маркеры	42
Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL)	42
NGAL и ренальные функции	45
Кардиоспецифические биомаркеры	54
Мозговые натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP)	54
NT-proBNP и Цистатин С	58
Диагностическое и прогностическое значение BNP и NT-proBNP при ХБП	60
Другие маркеры	71
Интерлейкин-6	71
ИЛ-6 и сердечно-сосудистые заболевания	71
ИЛ-6 и атеросклероз	72
ИЛ-6 и диабетическая болезнь почек	73
С-реактивный белок	76
Цистатин С, NT-proBNP, тропонин I и hs-СРБ	78
Инсулиноподобный фактор роста-1	79
Новые подходы в диагностике диабетической болезни почек	87
Альбинурия как предиктор диабетической болезни почек	88
Гиперфльтрация и диабетическая болезнь почек	89
Механизмы гиперфльтрации	91
Диабетическая болезнь почек в трех измерениях	99
Терапевтические подходы к кардиоренальному синдрому	101
Немедикаментозные методы лечения	101

Антигипергликемическая терапия	102
Антигипертензивная терапия	122
Дополнительные методы нефрокардиальной протекции	127
Заключение	133
Список использованной литературы	134

Перечень условных обозначений

HbA1c	гликированный гемоглобин
NGAL	липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДБП	диабетическая болезнь почек
ИАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
КИМ	комплекс интима-медиа
КРС	кардиоренальный синдром
НУП	натрийуретический пептид
ОДСН	острая декомпенсированная сердечная недостаточность
ОКС	острая коронарная недостаточность
ОПП	острое почечное повреждение
ОСН	острая сердечная недостаточность
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФНО- α	фактор некроза опухолей- α
ХБП	хроническая болезнь почек
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ХС-ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭСС	эритропоэз-стимулирующие средства

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти при хронической болезни почек (ХБП), а последняя является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти. Учитывая глобальный рост заболеваемости ведущих причин ХБП – сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ) – повсеместный рост пациентов с ХБП стал своего рода «немой эпидемией». В связи с длительным бессимптомным течением ХБП при отсутствии должного контроля может долгое время не диагностироваться, становясь «лабораторной находкой» при обращении за медицинской помощью по поводу других причин [1, 2].

Известно, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) представляет независимый фактор риска развития ССЗ, причину ускоренного развития патологических изменений сердечно-сосудистой системы и рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза ССЗ [3]. По мере нарастания выраженности ХБП происходит прогрессирование гипертрофии левого желудочка сердца, развитие систолической и/или диастолической дисфункции, «ускорение» атеросклероза, кальцификация сосудистого русла [4]. Однако нарушения функции почек у пациентов с ССЗ нередко скрыты под маской основного заболевания и выявляются лишь на поздних стадиях ХБП.

Было показано, что распространенность ССЗ в популяции пациентов со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая обратная связь между $СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых осложнений и госпитализации [5]. Частота новых сердечно-сосудистых осложнений составляет 4,8% у пациентов с ХБП 2 стадии и возрастает почти вдвое при 3-4 стадиях. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции.

Одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Несмотря на значительные достижения в области профилактики и лечения ХСН, данное

заболевание остается весьма актуальной проблемой кардиологии с неуклонным увеличением распространенности [6-8]. Давно доказано и не подвергается сомнению, что СД значительно увеличивает риск развития ССЗ. По данным многих эпидемиологических исследований кардиоваскулярные болезни являются причиной смерти 75% лиц, страдающих СД [9-11]. Длительная и хроническая гипергликемия является причиной непосредственного поражения сердечной мышцы, которое приводит к нарушению функции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. На прогноз и исход ХСН большое влияние оказывает функциональное состояние почек [12, 13], которые являются органом-мишенью и при ХСН и при СД.

Двусторонне направленные взаимоотношения сердце – почки, при котором патофизиологическое нарушение в одном из них может приводить к дисфункции другого, определено понятием «кардиоренальный синдром» (КРС) [14-16]. Роль патологии почек как самостоятельного фактора риска в развитии и прогрессировании атеросклероза стала интенсивно обсуждаться лишь в последние 10 лет, поэтому и термин «кардиоренальный», или «нефрокардиальный», синдром также появился лишь в последние годы. Установлено, что патология почек приводит к более быстрому прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов, что нельзя объяснить только традиционными факторами риска, такими как гипергликемия, АГ, дислипидемия, ожирение, курение и др. Существуют еще и «нетрадиционные» почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ.

Таким образом, патология почек несет в себе ряд дополнительных факторов риска ССЗ, которые можно объединить в несколько групп:

1. Факторы, связанные с повышенной проницаемостью почечных мембран (микроальбуминурия и протеинурия).
2. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).
3. Почечная артериальная гипертензия.
4. Почечная анемия, связанная со сниженным синтезом эритропоэтина.

5. Накопление токсических метаболитов и уремических токсинов вследствие их сниженного почечного клиренса.

Несомненный интерес представляет изучение нефрокардиальных взаимоотношений при СД, поскольку практически у каждого третьего пациента как СД 1 типа, так и СД 2 типа развивается ХБП или, точнее, диабетическая болезнь почек (ДБП), которая занимает первое место среди причин, приводящих к хронической почечной недостаточности (ХПН), опережая гломерулонефрит и гипертензивную нефропатию. Термин ДБП был предложен в 2007 г. National Kidney Foundations и Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative, так как использовавшийся термин «диабетическая нефропатия» менее точно отражает комплексные изменения, происходящие в почках в результате воздействия различных факторов – хронической гипергликемии, атериальной гипертензии, активации маркеров воспаления, нефротоксических влияний (включая ятрогенные) и т.д. В настоящее время при оказании своевременной нефрологической помощи пациенты СД погибают не от уремической интоксикации, а именно от сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз крупных магистральных сосудов). Только 30% летальных исходов у лиц СД 1 типа и 5% – у пациентов СД типа 2 обусловлены хронической почечной недостаточностью (ХПН), в то время как ведущей причиной смертельного исхода являются сердечно-сосудистые катастрофы.

Классификация кардиоренального синдрома

По классификации, предложенной С. Ronco, существует пять типов КРС. Выделение каждого подтипа поможет стратифицировать риски, идентифицировать диагностические маркеры и определить подходы к превентивной и лечебной тактике [17].

Развитие **КРС первого типа (КРС-1)** характеризуется резким нарушением сердечной функции, что вызывает острое почечное повреждение. Наиболее частыми причинами острой сердечной недостаточности являются острая декомпенсированная сердечная недостаточность и/или острый коронарный синдром. Почти $\frac{1}{3}$ случаев острой декомпенсированной сердечной недостаточности, развившейся *de novo*, происходит вследствие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, ишемии миокарда, пневмонии [18, 19]. В остальных $\frac{2}{3}$ случаев причинами декомпенсации являются некомплаентность к лечению.

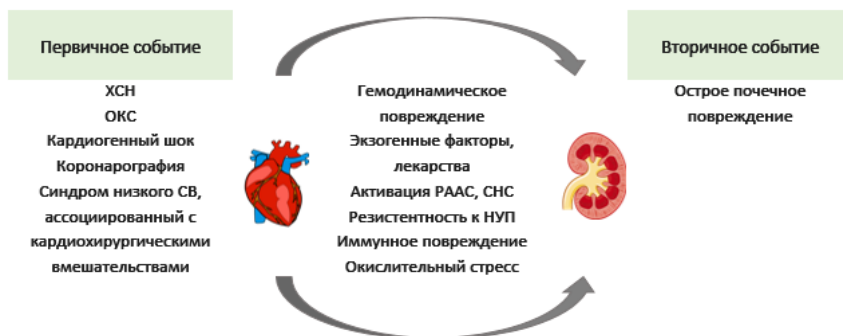


Рисунок 1 – КРС-1 типа (острый кардиоренальный); ОКС – острый коронарный синдром; СВ – сердечный выброс; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СНС – симпатическая нервная система; НУП – натрийуретические пептиды

Всегда следует идентифицировать причину острой сердечной недостаточности (аритмия, инфаркт миокарда, гипертонический криз, тампонада сердца, расслоение аорты, легочная эмболия), что будет определять тактику ее лечения. Ухудшение функции почек при острой сердечной недостаточности и нарушение их, возникшее рано в процессе лечения, – предикторы неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости и смертности пациентов. Все это диктует не-

обходимость осуществления нефропротекции, в связи с чем лечение острой сердечной недостаточности должно, по крайней мере, нейтрально влиять на функцию почек или, что предпочтительнее, улучшать ее [20].

Развитие острой почечной патологии при КРС-1 типа оказывает влияние на эффективность лечения острой сердечной недостаточности. Во-первых, имеет место неадекватная почечная перфузия, вследствие низкого сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления, что приводит к возникновению «застойной почки». Во-вторых, отмечается феномен рефрактерности к диуретической терапии (снижение эффективности диуретика, вторичная постдиуретическая задержка натрия) [21]. Увеличение дозы диуретиков или использование их комбинаций может стать дополнительным ятрогенным механизмом острой почечной патологии. Петлевые диуретики можно титровать в зависимости от состояния функции почек, уровня систолического АД, анамнеза постоянного их использования. При терапии необходимо контролировать уровень креатинина и электролитов, диурез, поскольку гиповолемия через усиление нейрогуморальной активности способствует нарушению функции почек.

Острый КРС (КРС-3) характеризуется острым нарушением почечных функций, что приводит к острому коронарному повреждению и/или дисфункции (острая сердечная недостаточность, аритмия). Гетерогенность причинного развития (лекарственная нефропатия, хирургическое вмешательство, быстро прогрессирующий гломеруло-нефрит, рабдомиолиз и др.), различные методы определения острой почечной патологии, сложности с доказательством причинно-следственных связей затрудняют изучение этого феномена [22]. Самая частая клиническая проблема в большинстве случаев – задержка натрия и воды, и предотвращение данной ситуации сможет предупредить декомпенсацию сердечной деятельности. Кроме того, гиперкалиемия, уремия, медиаторы воспаления вызывают негативные последствия. Острое почечное повреждение, индуцированное рентгенконтрастными препаратами, остается ведущей причиной ятрогенного повреждения почек, ассоциируясь с неблагоприятным влиянием на прогноз и прогрессированием ХБП [23].



Рисунок 2 – КРС-3 типа (острый ренокардиальный); ОСН – острая сердечная недостаточность; ОКС – острый коронарный синдром; КОС – кислотно-основное состояние

Хронический кардиоренальный синдром (КРС-2) – хроническое нарушение сердечной функции, приводящее к повреждению почек или их дисфункции. Почечная недостаточность широко распространена у пациентов с сердечной недостаточностью и служит независимым неблагоприятным прогностическим фактором как развития диастолической и систолической дисфункции сердца, так и степени выраженности сердечной недостаточности [24].

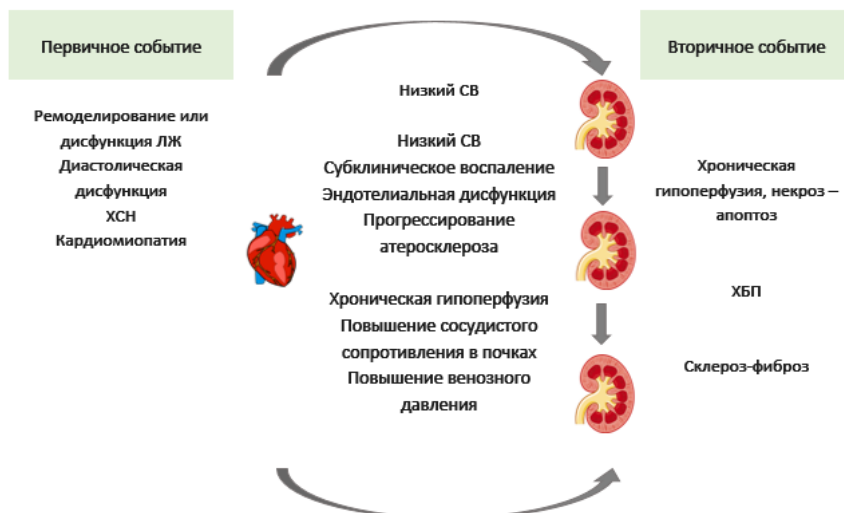


Рисунок 3 – КРС-2 типа (хронический кардиоренальный)

Важную роль в профилактике хронического КРС-2 типа играет оптимальное управление балансом натрия и экстрацеллюлярной жидкости, что достигается при низкосолевой диете и адекватном использовании диуретических препаратов [25]. Препаратами, доказанно снижающими заболеваемость и смертность, потенциально замедляющими прогрессирование ХСН, являются ИАПФ, бета-блокаторы, БРА, антагонисты альдостерона [26]. Также используются комбинации нитратов и гидралазина, проводится сердечная ресинхронизация [27].

Изменение фармакокинетики при почечной недостаточности требует коррекции дозы некоторых препаратов (аллопуринол, дигоксин) или повышает риск побочных осложнений (антиагреганты, антикоагулянты). Так, прием аспирина и клопидогрела в связи со стентированием коронарных сосудов усиливал кровоточивость при катетеризации артериовенозной фистулы и вызывал гастроинтестинальные геморрагии у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [28], применение варфарина при фибрилляции предсердий у пациентов с ХСН, находящихся на гемодиализе, повышало риск спонтанной кровоточивости от 2% до 10%/год [29].

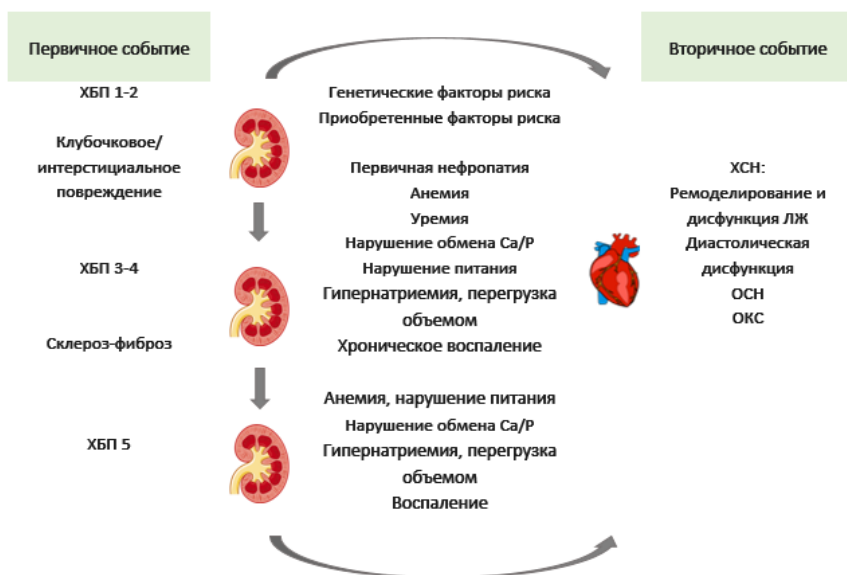


Рисунок 4 – КРС-4 типа (хронический ренокардиальный). Са/Р – кальций/фосфор

Таким образом, при лечении КРС-2 типа клиницистам иногда приходится выбирать между конкурирующими терапевтическими подходами, быть лимитированными в выборе препаратов.

Хронический КРС (КРС-4) – состояние, при котором поражение почек влияет на снижение сердечной функции, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), увеличение риска ССЗ. По мере нарастания выраженности ХБП происходит прогрессирование ГЛЖ, развитие систолической и/или диастолической дисфункции, «ускорение» атеросклероза, кальцификация сосудистого русла [30].

Чрезвычайно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно в терминальной стадии, может быть связан с сочетанным воздействием как традиционных, так и почечных факторов риска [31]. Наряду с модификацией обычных факторов сердечно-сосудистого риска целью превентивной концепции для снижения частоты КРС-4 типа становится торможение скорости прогрессирования ХБП [32].

Вторичный КРС (КРС-5) – состояние, при котором системная патология приводит к сочетанной сердечной и почечной дисфункции. Спектр состояний, которые одновременно приводят к острому/хроническому патологическому взаимодействию сердце – почки, чрезвычайно разнообразен: системные и инфекционные заболевания, опухоли, осложнения лекарственной терапии, амилоидоз, сахарный диабет и тд.). Точных данных об эпидемиологии данного варианта КРС нет. Механизмы его развития сложны и требуют уточнения. В связи с этим лечение на сегодняшний день заключается в воздействии на основную причину заболевания.

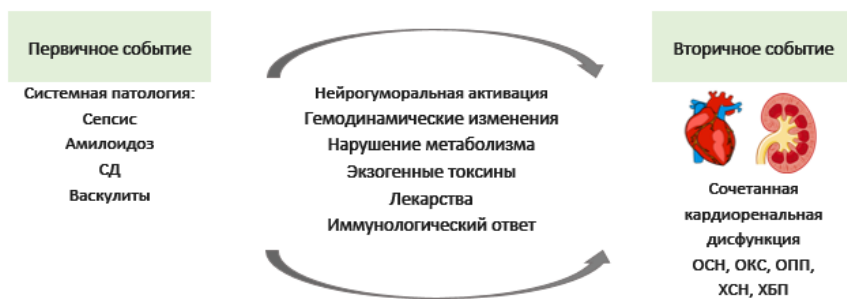


Рисунок 5 – КРС-5 типа (вторичный)

Патофизиологические аспекты кардиоренального синдрома

Кардиоренальные взаимоотношения в условиях физиологической нормы представлены А. Guyton [33] в виде гемодинамической модели, в которой почки контролируют объем внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, а сердце – системную гемодинамику. Центральным звеном этой модели являются РААС, эндотелий-зависимые факторы и их антагонисты – натрийуретические пептиды и калликреин-кининовая система. При поражении одного из органов происходит активация РААС и симпатической нервной системы, развиваются дисфункция эндотелия и хроническое системное воспаление; образуется порочный круг, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани. Таким образом, прямые и косвенные влияния каждого из пораженных органов на другой могут приводить к сочетанным расстройствам сердца и почек через сложные нейрогормональные механизмы обратной связи.

Механизмы, лежащие в основе хронического КРС, отличаются от механизмов острого КРС. Одним из основных факторов повреждения при хроническом КРС, прежде всего при ХСН, считается длительно существующая гипоперфузия почек, которой предшествуют микро- и макроангиопатии, хотя и выявить связь между показателями центральной гемодинамики и уровнем креатинина сыворотки крови не удалось [34]. Кроме того, для КРС-2 типа характерны выраженные нейрогормональные нарушения: повышение продукции вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина, эндотелина), изменение чувствительности и/или высвобождения эндогенных вазодилататоров (натрийуретические пептиды, оксида азота). Функциональное состояние почек также может ухудшаться вследствие терапии ХСН. Возрастает интерес к патогенетической роли относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина [35]. Активация рецепторов эритропоэтина в сердце играет роль в его защите от апоптоза, фиброза и воспаления.

При остром ренокардиальном синдроме (КРС-3 типа) острое почечное повреждение влияет на функциональное состояние сердца посредством нескольких механизмов, иерархия которых не установлена. Перегрузка жидкостью может привести к развитию отека легких, гиперкалиемия способствует возникновению аритмий и остановки сердца, а накопление уремических токсинов снижает сократительную способность миокарда и приводит к развитию перикардита. Развивающийся при почечной недостаточности ацидоз, способствуя появлению легочной вазоконстрикции и правожелудочковой недостаточности, оказывает отрицательный инотропный эффект и повышает риск развития аритмий. Кроме того, ишемия почек может сама по себе провоцировать воспаление и апоптоз кардиомиоцитов.

Особой формой КРС-3 типа является стеноз почечных артерий. В патогенезе развития острой сердечной недостаточности или острой дисфункции ХСН в таких случаях играют роль диастолическая дисфункция левого желудочка, связанная с длительным повышением АД из-за чрезмерной активации РААС, задержка натрия и воды на фоне нарушения функции почек и острая ишемия миокарда, обусловленная повышенной его потребностью в кислороде на фоне периферической вазоконстрикции.

При тяжелой острой почечной патологии, требующем заместительной почечной терапии, могут развиваться гипотония, нарушения ритма и проводимости, миокардиальная ишемия, обусловленные быстрым перемещением жидкости и электролитов при диализе.

Чтобы ответить на ряд вопросов в сфере кардиоренальных взаимоотношений, Европейская Почечная Ассоциация – Европейская Ассоциация Диализа и Трансплантации (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)) запустила инициативу, направленную на содействие сотрудничеству между нефрологами и другими специалистами по темам, имеющим важное клиническое и научное значение в медицине и науке. На конгрессе ERA-EDTA в Стокгольме в 2008 году для содействия продвижению исследований на стыке сердечно-сосудистой патологии и нефрологии была создана специальная рабочая группа по кардиоренальной медицине EURECA-m (European Renal and Cardiovascular Medicine), способствующая сотрудничеству между европейскими научно-исследо-

вательскими центрами и специалистами различного профиля, а также разработке образовательных программ для врачей и пациентов.

В настоящее время установлено, что нарушение функции почек ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезнью сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий, кальцификацией клапанного аппарата сердца и сердечной недостаточностью, являющихся основной причиной смерти в современном обществе [36-38]. В эпидемиологических исследованиях доказано, что распространенность сердечной недостаточности увеличивается параллельно со снижением СКФ [39]. На сегодняшний день уже является классикой увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, что описано как состояние «ускоренного развития атеросклероза» [40]. Среди пациентов с имеющейся ИБС, сопутствующая ХБП является предиктором неблагоприятного прогноза заболевания. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность имеет обратную корреляцию с функцией почек, особенно при снижении СКФ менее 15 мл/мин на 1,73 м² [41]. Сниженная функция почек ассоциируется с возрастанием в 3,3 раза риска осложнений ИМ (острой сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и желудочков), а в случаях тяжелой почечной недостаточности – в 4,8 раза за 30-дневный период (Tessone A. et al, 2007) [42]. Исследование, проведенное в клинике Мейо, продемонстрировало многократное увеличение летальности у лиц с ИМ, коррелирующее со степенью нарушения функции почек [43]. Так, госпитальная летальность у пациентов с нормальной функцией почек составила 2%, у пациентов с ХБП 2-3 стадии – 6%, с умеренной почечной недостаточностью – 14%, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью – 21%, и 30% – у лиц с терминальной стадией почечной недостаточности ($P < 0,001$). Кроме того, пациенты с почечной недостаточностью получали менее агрессивное лечение, реже подвергались реперфузионной терапии, чем пациенты с нормальной функцией почек ($P < 0,001$), в связи с чем в последующем у них также сохранялся повышенный риск смерти после острого инфаркта. Неблагоприятное влияние ХБП оказывало на течение и исходы острого коронарного синдрома и ассоциировалось с увеличением риска летальных исходов в 2 раза [44].

При этом почти 40% пациентов, перенесших инфаркт миокарда без подъема ST, и 30% пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом ST, имели ХБП, определяемую по оценкам скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ [45-46]. У пациентов с острым ИМ и нарушенной функцией почек после коронарной ангиопластики 30-дневная летальность была выше в 5,8 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Кроме того, более чем в два раза повышался риск кровотечений, рестенозов и реокклюзии инфаркт-связанной артерии [47].

В то же время четкая взаимосвязь увеличения частоты развития инфаркта миокарда и смертности от данной патологии является доказанной только на поздних стадиях ХБП. При этом вопросам развития и профилактики атеросклероза на ранних стадиях ХБП, имеющейся у гораздо более многочисленной группы пациентов, уделяется недостаточно внимания. В этой связи особое значение приобретает знание особенностей диагностики и лечения ИБС у пациентов с умеренным снижением функции почек. Актуальность этой проблемы с каждым годом повышается в результате увеличения числа пациентов с почечной недостаточностью, особенно лиц пожилого возраста. Влияние ХБП на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы до конца не исследовано, однако известны основные механизмы, которые способствуют развитию дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов данной категории [48]. К ним относятся перегрузка давлением на фоне длительной артериальной гипертензии и повышения сосудистой жесткости; перегрузка объемом и ряд связанных с ХБП негемодинамических факторов, которые изменяют структуру и функцию миокарда. Результатом перегрузки давлением и объемом на фоне ХБП является прогрессирование гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции [49]. Этот факт был подтвержден в нашем исследовании по изучению распространенности гипертрофии левого желудочка и систолической дисфункции у 160 пациентов с СД 1 и 2 типа на ранних стадиях ХБП. В целом по группе распространенность ГЛЖ и систолической дисфункции составила 46,1% и 4,2%, соответственно.

Если при ХБП 1 стадии (рисунок 6), ГЛЖ имела место только у 10% лиц, то при ХБП 2 стадии ее частота возрастала до 32% ($p < 0,05$)

и при ХБП 3 стадии она диагностировалась у 67% пациентов ($p < 0,05$). Также отмечалось снижение ФВЛЖ от первой к третьей стадии ХБП ($p = 0,014$) (рисунок 7).

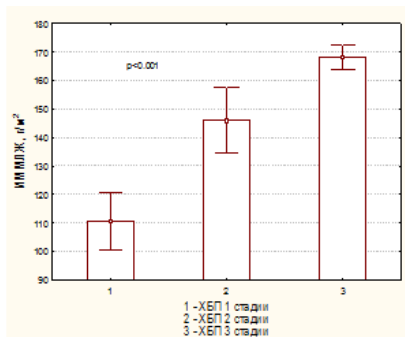


Рисунок 6 – Динамика ИММЛЖ у лиц с СД на ранних стадиях ХБП

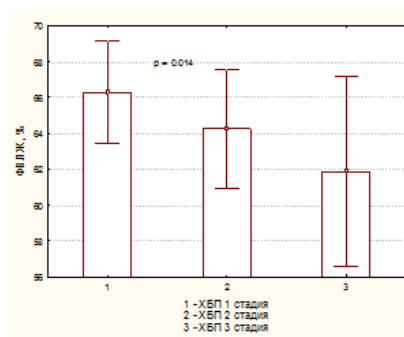


Рисунок 7 – Динамика ФВЛЖ у лиц с СД на ранних стадиях ХБП

Значимая положительная корреляция была выявлена между ИММЛЖ и мужским полом, курением, наличием более поздней стадии ХБП, систолическим АД, протеинурией и отрицательная – между ИММЛЖ и уровнем кальция (таблица 1). В ходе проведенного множественного регрессионного анализа, достоверная корреляция сохранялась между ИММЛЖ и мужским полом, поздней стадией ХБП и систолическим АД.

Полученные нами данные, в том числе результаты множественной линейной регрессии с включением в анализ всех изученных факторов, еще раз подчеркивают многофакторную природу ГЛЖ при ХБП. Последовательность появления этих факторов и изменяющаяся их связь с ГЛЖ позволяет предполагать их изменяющееся преобладающее влияние на массу миокарда по мере прогрессирования ХБП.

Все большее значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХБП приобретают повышение минералокортикоидной активности и нарушение минерального обмена [50]. Недавно был открыт фактор роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23), являющийся белком, состоящим из 251 аминокислоты (молекулярная масса 32 kDa), секретирующимся, главным образом, из остеобластов. Изучение уровня FGF-23 у пациентов с ХПН показало четкую его зависимость от уровня клубочковой фильтрации [51].

Таблица 1

**Детерминанты индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)
у пациентов с СД и начальными стадиями ХБП**

Параметры	Одномерный регрессионный анализ		Многомерный регрессионный анализ	
	β	p	β	p
Возраст	0,011	0,853	-	-
Мужчины/женщины	0,119	0,046	0,212	<0,001
Курение (да/нет)	0,124	0,033	-	-
ХБП стадии	0,301	<0,001	0,247	<0,001
Систолическое АД, мм рт ст	0,241	<0,001	0,201	<0,001
Диастолическое АД, мм рт ст	0,094	0,647	-	-
ИМТ, кг/м ²	0,045	0,386	-	-
HbA1c, %	-0,041	0,435	-	-
ТГ, ммоль/л	-0,032	0,052	-	-
ХС, ммоль/л	0,052	0,532	-	-
Кальций, ммоль/л	-0,162	0,003	-	-
Протеинурия, %	0,218	<0,001	-	-

Одним из ключевых аспектов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП является повышение артериальной жесткости [52]. Данный показатель, определяющийся скоростью распространения пульсовой волны, предсказывает как риск развития сердечно-сосудистых событий, так и вероятность прогрессирования хронической почечной недостаточности [53]. При этом более высокие уровни скорости распространения пульсовой волны связаны с более выраженным снижением функции почек у пациентов с ХБП [54]. Данное утверждение относится и к пациентам с мягкой и умеренной ХБП [55].

Развитие артериолопатии с последующим прогрессированием нефроангиосклероза является отражением системной дисфункции сосудистого эндотелия при ХБП и в конечном итоге может привести к клиническим катастрофам, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [56]. Дисфункция эндотелия в коронарном русле представляет особую важность и наблюдается уже на ранних этапах

развития атеросклероза коронарных артерий [57]. При этом изменение параметров эндотелий-зависимой вазодилатации происходит параллельно с уменьшением СКФ, что доказано в двух исследованиях на пациентах с умеренной до тяжелой почечной недостаточностью, а также коррелирует с уровнями биомолекулярных маркеров воспаления [58]. В то же время нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации является предиктором смертности у пациентов с ИБС [59].

Существует ряд доказательств, свидетельствующих о том, что дисфункция эндотелия присутствует уже на ранних стадиях ХБП [60]. В подтверждение зависимости почечной функции от состояния эндотелия F. Stam et al., 2006, сообщили, что эндотелиальная дисфункция усиливается параллельно снижению почечной функции в популяции пожилых людей [61]. Исследование, проведенное в Бирмингеме в 2004 году, показало, что даже среди пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек, СКФ коррелировала с биомаркерами эндотелиальной дисфункции [62]. Кроме того, повышение артериальной жесткости и скорости распространения пульсовой волны коррелировала со снижением СКФ при отсутствии артериальной гипертензии и при сохраненной функции почек [63].

Признание роли эндотелия как одного из центральных факторов в развитии ХБП и прогрессировании атеросклероза привело к появлению методик для исследования различных аспектов эндотелиальной функции, в том числе оценки степени повреждения и репарации эндотелия [64]. Учитывая, что свои многочисленные функции эндотелий сосудов осуществляет путем синтеза и выделения ряда биологически активных соединений, определение их концентраций в биологических средах может быть использовано в качестве оценки прогрессирования ХБП, в том числе при мочекаменной болезни [65]. Среди большого числа подобных соединений наиболее важное значение принадлежит оксиду азота, эндотелину-1 и фактору роста эндотелия сосудов [66]. В то же время механизмы эндотелий-зависимой регуляции коронарного кровообращения у пациентов с ХБП изучены недостаточно. Принимая во внимание важную роль дисфункции коронарного эндотелия в патогенезе нарушений коронарного кровообращения и сердечной недостаточности, установление возможных механизмов воздействия на дисфункцию эндотелия яв-

ляется актуальным и имеет практическую значимость, обеспечивая основу для разработки новых направлений фармакотерапии вышеуказанных патологических состояний.

Неблагоприятное влияние ХБП на течение ИБС обусловлено также особенностями атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов, что подтверждают данные морфологических исследований. Имеются значительные различия и в степени коронарного атеросклероза, и морфологии атеросклеротической бляшки между пациентами с и без ХБП [67]. Частота и тяжесть стенозирующего поражения коронарных артерий возрастают по мере снижения скорости клубочковой фильтрации [68]. В немногочисленных исследованиях, посвященных ангиографии коронарных артерий у пациентов, имеющих терминальную стадию почечной недостаточности, распространенность гемодинамически значимого поражения коронарных артерий составляла более 50% [69]. При этом характерным является диффузное множественное поражение коронарных артерий с признаками кальцификации [70]. Прижизненное исследование структуры атеросклеротической бляшки выявило повышенную ранимость последней при почечной дисфункции [71]. Так, в калифорнийском исследовании, включавшем 697 пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших успешную реваскуляризацию, на основании данных количественной коронарографии и внутрисосудистого УЗИ пациенты с ХБП чаще имели стенозы с меньшей площадью просвета коронарной артерии и большим размером атеросклеротической бляшки, по сравнению с пациентами без ХБП [72]. При этом почечная дисфункция не только приводила к более выраженному коронарному атеросклерозу и сужению просвета артерии, но также могла приводить к моделированию состава коронарной атеросклеротической бляшки в менее стабильный фенотип, способствуя увеличению некротического ядра и плотных включений кальция и одновременному уменьшению толщины волокнистой фиброзной ткани. В то же время современные фундаментальные исследования показали, что тромботическая окклюзия коронарной артерии, возникающая только после разрыва богатой липидами атеромы с тонкой волокнистой крышкой, покрывающей некротическое ядро, является наиболее частой причиной инфаркта миокарда и смерти от

сердечных причин [73]. В крупном проспективном многоцентровом исследовании PROSPECT (The Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree), проведенном в 37 регионах США и Европы у пациентов ИБС, были определены три характеристики поражений, являющихся значимыми предикторами последующих неблагоприятных коронарных событий: небольшая площадь просвета, большой объем атеросклеротической бляшки, а также истончение покрывки атеросклеротической бляшки [74]. Полученные в данных исследованиях результаты могут, таким образом, обеспечить понимание механизмов большего атеротромботического риска у пациентов с ИБС в сочетании с ХБП.

Кроме того, в ряде исследований доказано увеличение распространенности сосудистой кальцификации, начиная с ранних стадий ХБП к терминальной стадии почечной болезни. В большой когорте пациентов с ХБП величина кальцификации коронарных артерий имела независимую обратную корреляцию с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [75]. Сосудистая кальцификация, включенная KDIGO в список нарушений минерального и костного обмена при ХБП в 2005, представлена двумя основными формами: кальцинозом интимы сосудов в сочетании с атеросклеротическим поражением и кальцинозом меди сосудов (вариантом артериосклероза), вероятно превалирующим у пациентов с ХБП. Существует еще один более редкий вариант – кальцифилаксия, приводящая к быстро прогрессирующей кальцификации мелких сосудов [76].

В настоящее время особое внимание уделяется вопросам влияния воспаления и окислительного стресса на исходы сердечно-сосудистых событий и их роли в атерогенезе и стабильности атеросклеротической бляшки, в том числе у пациентов с ХБП [77]. В последние годы воспаление считается основной причиной повышенного сердечно-сосудистого риска, обусловленного ХБП [78]. Активация системного воспаления также повышается при прогрессировании ХБП и, как полагают, способствует процессам атерогенеза [79]. Однако относительно немногие исследования были посвящены изучению процессов воспаления на ранних стадиях ХБП. В небольшом исследовании A. Recio-Mayoral et al., 2011, было продемонстрировано, что показатели дисфункции эндотелия и маркеры атеросклероза корре-

лировали со степенью воспаления у пациентов с ХБП на разных стадиях [80]. Это подтверждается данными работы M. Tonelli et al., 2005, в которой показано, что активация процессов воспаления и эндотелиальная дисфункция происходят параллельно со снижением СКФ. При этом более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) связаны с более быстрыми темпами потери почечной функции [81]. В некоторых исследованиях доказано, что активация процессов воспаления происходит параллельно с усилением механизмов апоптоза на фоне ХБП [82]. При этом значительное нарастание уровней провоспалительных медиаторов (фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), фибриноген) наблюдалось, начиная с 3 стадии ХБП. В исследовании I. Nadra et al., 2005, показано, что кристаллы гидроксипатита кальция, обнаруженные в интима артериальной стенки у ряда пациентов с ХБП, могут взаимодействовать с активированными макрофагами, вызывая ряд провоспалительных реакций [83]. В частности, интернализация микрокристаллов в вакуоли макрофагов была связана с секрецией таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-8, способствующих активации эндотелиальных клеток и приводящих к адгезии лейкоцитов, что является первым шагом к развитию атеросклероза [84]. Эти новые данные о месте нахождения кристаллов гидроксипатита кальция могут лежать в основе развития атеросклероза у пациентов с ХБП [85]. В небольшом японском исследовании Naito K. et al., 2008, включавшем 120 пациентов, было показано, что у пациентов с ХБП имеется больший объем левого желудочка и более низкая фракции выброса левого желудочка через 2 недели после ИМ по сравнению с пациентами без ХБП. При этом пациенты со сниженной функцией почек имели более высокие плазменные показатели ИЛ-6 и СРБ при поступлении, а также повышенные значения и малонового диальдегида. В данной работе подтверждается важная роль ХБП в развитии ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда через активацию воспалительных реакций и повышение выработки продуктов окислительного стресса [86].

Таким образом, снижение функции почек по мере прогрессирования ХБП способствует развитию атеросклероза, а нарастание выраженности последнего содействует увеличению тяжести почечных повреждений. Появление ХБП в качестве одной из самостоятельных

нозологических форм является одной из наиболее сложных проблем современной медицины. Однако, несмотря на значительное увеличение популяции данных пациентов, вопросы, касающиеся взаимодействия почечных и сердечно-сосудистых заболеваний, изучены недостаточно. В частности, требуют дальнейшего изучения вопросы прогрессирования атеросклероза на фоне ХБП и дальнейшего ведения пациентов с ИБС на ранних стадиях почечной дисфункции.

Биомаркеры для ранней идентификации кардиоренального синдрома

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 (таблица 2).

Таблица 2

Биохимические маркеры для диагностики КРС

Биомаркер и патофизиологические свойства	Биологические
1. Кардиоспецифические биомаркеры	
Сердечный тропонин I (сTnI) [87-89]	Белок с молекулярной массой (м.м.) 26 кДа, являющийся ингибиторным компонентом тропонинового комплекса и контролирующий сокращение мышц. Подавляет взаимодействие между актином и миозином. Высвобождается в кровь после травмы миокарда (некроз и апоптоз)
Сердечный тропонин Т (сTnT) [90-91]	Белок с м.м. 39 кДа, присоединяющийся к тропомиозиновому комплексу и действующий как усилитель сигнала. Высвобождается в кровь при травме миокарда (некроз и апоптоз)
Высокочувствительный тропонин Т (hsTnT) [92]	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
Галектин-3 [93-95]	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

Натрийуретический пептид В-типа (P-BNP) [96]	Секретируется желудочками сердца в ответ на чрезмерное растяжение кардио миоцитов.
Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) [97]	Секретируется при миокардиальном поражении
Креатинкиназа MB (CK-MB) [98]	Изофермент креатинкиназы, высвобождается из поврежденного миокарда
Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (h-FABP) [98]	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
Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2) (ST-2) [99]	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 пациентов с СН
Дифференцирующий фактор роста 15 (GDF-15) [100]	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
2. Кардиоренальные биомаркеры	
β_2 -микроглобулин (β_2 -М) [101]	Белок с м.м. 11,8 кДа. Присутствует на поверхности ядродержащих клеток в качестве легкой цепи антигена главного комплекса гистосовместимости – HLA
Тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 (TIMP-1) [101]	Является ингибитором деградации матрикса и экспрессируется при фиброзе. Отражает структурно-функциональные изменения предсердий
Натрийуретический пептид С-типа (НУП С-типа) [102]	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 определяет у пациентов с острым повреждением сердца
3.1. Гломерулярные биомаркеры	
Альбумин [103]	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

Общий белок мочи [103]	Увеличение общего белка в моче связано с гломерулярной фильтрацией и тубулярной реабсорбцией
Альфа 1-микроглобулин (АМГ) [104]	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
Цистатин С [105]	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
Белок-10, интерферон-индуцируемый [104]	Белок с м.м. 8,7 кДа. Секретируется некоторыми типами клеток в ответ на индукцию γ -интерферона. Обладает плеiotропными функциями, включая стимуляцию моноцитов, миграцию NK- и Т-клеток, регуляцию Т-клеток и созревание клеток – предшественников костного мозга, модуляцию экспрессии молекул адгезии и ингибирование ангиогенеза
3.2. Проксимальные тубулоспецифические маркеры	
Молекула повреждения почек 1 (KIM-1 – kidney injury molecule 1) [106]	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
Кластерин [105]	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
α -глутатион S-трансфераза (α -GST) [107]	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

Липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL) [106]	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
N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG) [108]	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. 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
Интерлейкин-18 (IL-18) [109]	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
Трефоиловый фактор 3 (TFF-3) [105]	Пептид (40 аминокислот), синтезируется и выделяется рядом 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
Белок, связывающий жирные кислоты (L-тип) (L-FABP) [108]	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
ω-глутатион-S-трансфераза (ω-GST) [108]	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
γ-глутамил-транспептидаза (γ-ГТ) [108]	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

Щелочная фосфатаза [108]	Фермент, катализирующий гидролиз ортофосфатных моноэфиров с отщеплением фосфатной группы
Ретинолсвязывающий белок (РСБ) [106]	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
Фетуин А [106]	Белок, который синтезируется в печени и играет роль в регуляции активности инсулина, воспалительных процессах и др.
Натрийводородный обменник 3 (NHE-3) [106]	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
Богатый цистеином белок 61 (CYR61) [106]	Белок, связанный с внеклеточным матриксом и играющий важную роль в регуляции клеточной адгезии, миграции, пролиферации, экспрессии генов, дифференцировке и выживании клеток после повреждения
Нетрин-1 [108]	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
Фактор роста гепатоцитов (HGF) [107]	Является паракринным многофункциональным плейотропным цитокином. HGF представляет собой гепаринсвязывающий гликопротеин, секретируется в качестве биологически неактивного белка-предшественника, состоящего из одной последовательности аминокислот
3.3. Дистальные тубулоспецифические маркеры (включая NGAL, α-GST, кластерин, H-FABP)	
Кальбиндин- D28k [110]	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
4. Маркеры собирательных трубочек (включая кальбиндин-D28к)	
Ренальный папиллярный антиген-1 (RPA-1) [105]	Имеет высокую экспрессию в собирательных канальцах. Высокие уровни антигена определяются после воздействия соединений, вызывающих почечный папиллярный некроз
Тканевый ингибитор металлопротеиназы 2 (TIMP-2) [111]	Обладает свойствами, присущими всем тканевым ингибиторам металлопротеиназ, а также собственными уникальными свойствами. К уникальным свойствам TIMP-2 относится свя-

	зывание 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
Белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7) [112]	Маркер клеточного стресса, индуцируемый при различных повреждениях
Интерлейкин-6 (IL-6) [113]	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. Оказывает существенное влияние на многие органы и системы: кровь, печень, иммунную систему, обмен веществ. IL-6 снижает синтез альбумина и преальбумина
Ангиотензиноген [114]	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
Активирующий транскрипционный фактор 3 (ATF3) [115]	Транскрипционный фактор в экзосомах мочи. При повреждении почек присутствует в экзосомах мочи, содержащих внутриклеточные белки

В данной монографии мы остановимся лишь на некоторых из них.

Почечные специфические биомаркеры

Гломерулярные биомаркеры

Цистатин С

Цистатин С в диагностике ХБП у пациентов с СД 2 типа

Цистатин С – негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа и изоэлектрической точкой при $pH=9,3$, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ и идентичен постгамма-глобулину (post-gamma-globulin). Впервые идентифицирован у пациентов с почечной недостаточностью как белок спинномозговой жидкости и мочи [1]. Этот белок с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, полностью метаболизируется в почках, не секретируется проксимальными почечными канальцами [117-119]. Согласно многочисленным исследованиям [120-130], поддержание в норме сывороточного уровня цистатина С обусловлено постоянной скоростью его синтеза, не зависящей от возраста, пола, массы человека, и постоянной скоростью его выведения из организма, которая определяется преимущественно ренальными функциями. При патологии уровень цистатина С в крови повышается и чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови.

В настоящее время наиболее точным эндогенным маркером СКФ (превосходящим креатинин) признан цистатин С [131-136]. Однократное измерение его концентрации в крови позволяет наиболее точно рассчитать СКФ [137, 138]. Изучению цистатина С при ДБП посвящены отдельные работы [139, 140], однако его роль в диагностике ХБП в целом у пациентов с СД 2 типа остается малоизученной.

Следует отметить, что своевременная диагностика ХБП и торможение прогрессирования сосудистых осложнений на основе измерения концентрации цистатина С плазмы крови остаются краеугольным камнем в клинической медицине.

Исследованиями последних лет установлено, что в додиализном периоде ХБП частота сердечно-сосудистых нарушений возрастает в несколько раз, достигая максимума на диализном этапе [141-143]. В свою очередь у пациентов с ССЗ присутствие ренальной дисфункции также в значительной степени ухудшает прогноз [144, 145]. В связи с ощутимым увеличением доли пациентов с СД 2 типа и, соответственно, увеличением доли пациентов, страдающих почечной дисфункцией и нуждающихся в проведении дальнейшей высокозатратной терапии (гемодиализ или трансплантация почки), продолжается разработка новых терапевтических стратегий, направленных на торможение прогрессирования патологии почек. Накопившиеся за последние 10 лет новые данные в области экспериментальной и клинической нефрологии послужили основанием разработки современной концепции нефропротективной терапии [146].

Важно отметить, что в реальной клинической практике далеко не всегда удастся проводить эффективную нефропротективную терапию пациентов с ХБП, т.к. вследствие поздней диагностики и оценки выраженности ренальной дисфункции более половины почечных пациентов в момент постановки диагноза уже не нуждаются в проведении активного метода консервативного лечения из-за того, что патологический процесс в почках приобретает необратимый и прогрессирующий характер [147]. У пациентов с СД 2 типа, ХБП протекает длительно и часто бессимптомно, поэтому выраженная ренальная дисфункция, как правило, диагностируется поздно [148]. Вместе с тем при замедлении СКФ ≤ 70 мл/мин показатель креатинина плазмы крови может не изменяться, за исключением случаев развития анемии при «нефротических» персистирующих протеинуриях [149]. В связи с чем повсеместно продолжаются научные изыскания, направленные на поиск методов, позволяющих своевременно диагностировать дисфункцию почек и тем самым в будущем предупреждать развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Как в клинической практике, так и в научных исследованиях функциональное состояние почек традиционно оценивают с помощью определения уровня креатинина в плазме крови или оценки клиренса креатинина с использованием специальных формул: Cockcroft-Gault [150], Jelliffe [151], MDRD (Modification of Diet in Renal Disease formula) [152]. Однако, как

уже отмечалось выше, уровень креатинина плазмы крови не надежный показатель функции почек, т.к. на его концентрацию могут влиять такие экстраренальные факторы, как возраст, пол, расовая и этническая принадлежность, мышечная масса и характер питания [153, 154]. В связи с этим для оценки функции почек давно назрела необходимость использования других биохимических маркеров плазмы крови, более точно отражающих ренальную функцию.

Цистатин С – маркер кардиоренального синдрома

Согласно современным клиническим представлениям, тяжесть протеинурии и степень снижения СКФ являются независимыми факторами риска ССЗ [155]. И хотя тяжесть ренальной дисфункции в большей степени предсказывает общую смертность, патология почек играет важную роль и в повышении смертности от прогрессирующей СН [156]. Более того, при госпитализации по поводу СН, ухудшение ренальных функций является более значимым фактором риска неблагоприятного прогноза, чем исходные показатели СН, измеренные при поступлении пациента [157-159]. Центральный патофизиологический процесс, характерный для КРС – это параллельное и взаимосвязанное развитие и прогрессирование коронарного и некоронарного атеросклероза, развитие и прогрессирование гломерулосклероза, что приводит к одновременному повышению риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений [160-164]. Иначе говоря, КРС – патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к хронической или острой дисфункции другого. Кратко, цепь событий, характерная для развития КРС выглядит следующим образом: 1) ренальная недостаточность приводит: 2) к гипертензии, 3) дислипидемии, 4) ренин-ангиотензиновая система, активированная при ренальной патологии, 5) повышает образование активных форм кислорода, 6) уровни циркулирующих медиаторов воспаления повышаются, 7) это ведет к воспалительному процессу в эндотелии и, 8) к эндотелиальной дисфункции, а она, в свою очередь, 9) ускоряет развитие почечной патологии, которая, свою очередь, 10) ускоряет прогрессирование атерогенеза, 11) факторы, вызывающие кальцификацию артерий активируются,

12) факторы, ее снижающие, ингибируются, это ведет 13) к «мета-стазирующей кальцификации» сосудистой системы, характерной для терминальных стадий почечной патологии, 14) ускоряющийся атерогенез ведет к заболеванию коронарных и периферических артерий, к СН, ИМ и инсульту [165].

Измерение СКФ позволяет оценить тяжесть коронарных событий. Даже небольшое ухудшение почечной функции на фоне острой коронарной патологии приводит к повышению летальности на 10–20% [166]. Так, повышение сывороточного креатинина $>0,5$ мг/дл в течение первых суток после поступления по поводу острого ИМ, увеличивает риск смерти в течение последующих 12 мес. [167]. При наблюдении 11774 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, с ИМ без зубца Q и с нестабильной стенокардией снижение СКФ в диапазоне 30–60 мл/мин увеличивало риск смерти в 2,09 раза, а при СКФ <30 мл/мин вероятность неблагоприятного исхода возрастала почти в 4 раза [168]. В другом исследовании (13307 пациентов, острый коронарный синдром без подъема ST сегмента) было показано, что снижение СКФ повышало смертность в течение последующих 30 дней на 19%, а в течение первых 6 месяцев – на 16% [169].

В исследовании, где наблюдали 19029 пациентов с ИМ с повышенным ST сегментом (из них 30,5% имели сниженные показатели СКФ) и 30462 пациентов с ИМ без повышенного ST сегмента (из них 42,9% сниженную СКФ) оказалось, что пациенты с более тяжелой ренальной дисфункцией имели более высокий уровень смертности вне зависимости от типа ИМ [171]. С другой стороны, было обнаружено, что через три недели после неосложненного острым ИМ происходит снижение СКФ в 1,5 раза (показано с помощью экзогенного маркера фильтрации) [171].

В масштабном исследовании при наблюдении 4663 лиц возрастом 65 лет и старше у 1004 (22%) лиц (после поправок на традиционные факторы сердечно-сосудистых рисков, инсульты, сердечную недостаточность, заболевания коронарных артерий), не имевших ХБП, но с высокими уровнями цистатина С был повышенный риск неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых событий и 50% вероятность летальности [172].

Весьма впечатляют результаты наблюдения в течение 9,3 лет

3569 пожилых лиц, не имевших ХБП. Оказалось, цистатин С – более сильный предиктор риска сердечно-сосудистых событий и смертности, чем повышенные показатели креатинина и СКФ. В верхней квартили цистатина С (по сравнению с нижней) риск смертности от ССЗ был в 8 раз выше, а риск смертности от всех причин в 6 раз выше. Исходно у данной когорты средние уровни цистатина С составляли 1,0 мг/л, креатинина – 9,6 мкмоль/л, средний показатель СКФ – 83 мл/мин/1,73м². Авторы данной работы полагают, что пациенты с СКФ >60 мл/мин/1,73м², но с уровнем цистатина С >1,0 мг/л представляют группу с преклинической ХБП, аналогично пациентам с регипертензией и преддиабетом [173].

В другом исследовании при наблюдении 990 амбулаторных пациентов с заболеваниями коронарных артерий выяснилось, что повышенные уровни цистатина С независимо от традиционных факторов риска предсказывают сердечно-сосудистые события и смертность от всех причин. При этом 25% лиц, имевших уровни цистатина С в верхней квартили, не имели показателей СКФ <60 мл/мин/1,73м². Высокие уровни цистатина С имели сходные предиктивные значения по отношению к указанным исходам как при низких значениях СКФ, так и при высоких, как при альбуминурии, так и без нее [174].

Многочисленные проспективные исследования показали, что лица с повышенным цистатином С имеют высокий риск развития ССЗ и ХБП при различных клинических сценариях. Особую ценность цистатин С имеет для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий среди лиц с нормальными значениями СКФ и креатинина и поэтому неправомерно включаемых в категорию с низкими уровнями риска ССЗ и ХБП. Повышенные концентрации цистатина С, таким образом, являются индикатором преклинических заболеваний почек, связанных с риском ССЗ и предиктором их неблагоприятных исходов [175].

Цистатин С – фактор атерогенеза

Структурная целостность и нормальное функционирование стенок сосудов в большой степени зависит от таких белков внеклеточного матрикса, как эластин и коллаген. Так, патогенез коронарных

сосудов и аневризмы абдоминальной аорты в значительной степени является результатом протеолиза этих белков, осуществляемого матриксными металлопротеиназами, сериновыми протеиназами, и в особенности цистеиновыми протеиназами. В норме именно цистатин С, будучи ингибитором цистеиновых протеиназ, предотвращает развитие атеросклеротических повреждений и аневризмы абдоминальной аорты. Нарушение баланса между активностями указанных протеиназ и их ингибитором – цистатином С – ведет к атерогенезу [176, 177]. Действительно, в составе нормальных артерий цистатин С легко обнаруживается, но в атеросклеротических повреждениях и в аневризме абдоминальной аорты его уровни сильно понижены, а уровни, таких протеиназ, как катепсины К и S сильно повышены. При этом при аневризме абдоминальной аорты сывороточные уровни цистатина С снижены [178–180].

Для выяснения роли цистатина С в образовании атеросклеротических бляшек были использованы трансгенные мыши, имевшие генетическую предрасположенность к атеросклерозу, но не имевшие гена, кодирующего цистатин С. Было найдено, что дефицитность по цистатину С действительно приводила к повышению содержания коллагена в бляшках, к накоплению гладкомышечных клеток, к увеличению размера бляшек и, к повышению их инфильтрации макрофагами. Эти данные прямым образом свидетельствуют о том, что цистатин С участвует в обеспечении нормального функционирования кардиоваскулярной системы [181].

Таким образом, согласно простой логике, получается, что *повышенные уровни цистатина С должны оказывать антиатерогенное действие, однако на самом деле, если цистатин С в сыворотке повышен – все происходит «с точностью до наоборот»: чем выше цистатин С в сыворотке – тем ниже его концентрация в артериях и тем выше неблагоприятные кардиоваскулярные исходы.*

Весьма показательны в этом отношении данные об участии катепсина S и цистатина С в развитии атеросклеротических бляшек. При наблюдении 98 пациентов как с нестабильной стенокардией, так и со стабильной стенокардией было обнаружено, что плазменные уровни катепсина S и цистатина С у пациентов со стенокардией были выше, чем в контрольной группе и составляли при разных ти-

пах стенокардии: катепсин S при нестабильной стенокардии – $0,422 \pm 0,121$ нмоль/л и $0,355 \pm 0,099$ нмоль/л при стабильной стенокардии, цистатин C при нестабильной стенокардии – $0,95 \pm 0,23$ мг/л и $0,84 \pm 0,22$ при стабильной стенокардии. При этом концентрации катепсина S положительно коррелировали с индексом ремоделирования ($r = 0,402$) и с индексом эксцентричности (eccentricity index $r = 0,441$), а уровни цистатина C в группе с нестабильной стенокардией положительно коррелировали с размером бляшек (plaque area, $r = 0,467$) и с отягощенностью бляшками (plaque burden, $r = 0,395$), в группе со стабильной стенокардией такой закономерности не наблюдалось. Таким образом, у пациентов со стенокардией повышенный уровень катепсина S может свидетельствовать о наличии уязвимых бляшек, а повышенный уровень цистатина C может свидетельствовать об атеросклеротических бляшках большего размера [182].

По мнению некоторых авторов, «контринтуитивная связь» между повышенным цистатином C в крови и его низкой концентрацией в атеросклеротических повреждениях указывает на компенсаторный механизм, представляющий собой «безуспешную попытку» снижения проатерогенной активности цистеиновых протеиназ в стенках артерий за счет повышения циркулирующих уровней цистатина C [183]. Получается, что высокие уровни цистатина C могут быть фактором сердечно-сосудистого риска, связанного с размерами атеросклеротических бляшек независимо от ренальной дисфункции.

В одном из исследований, где изучалось влияние цистатина C и альбуминурии на риск ССЗ авторы делают важный вывод о том, что цистатин C и альбуминурия идентифицируют разные группы риска в популяции пожилых лиц и являются независимыми факторами риска ССЗ и смертности» [184] и отражают нарушения, вызванные разными факторами атерогенеза, один из которых связан с ренальной дисфункцией и развивается по пути КРС, а другой связан с участием цистатина C в ремоделировании коронарных сосудов.

При наблюдении 906 пациентов с установленными заболеваниями коронарных артерий была найдена линейная зависимость между повышением цистатина C и тяжестью ишемии [185]. В следующем исследовании, при наблюдении 899 пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий было подтверждено, что повы-

шенные уровни цистатина С независимо от других факторов связаны с тяжестью индуцируемой ишемии [186].

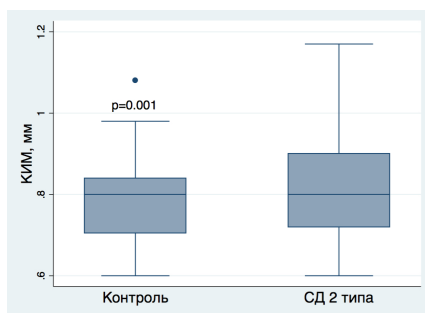


Рисунок 8 – Толщина КИМ у пациентов с СД 2 типа и группы контроля

В нашем исследовании (выполнено при финансовой поддержке БРФФИ согласно договору № M17PM-113 от 01.06.2017 и РФФИ в рамках научного проекта №17-54-04080), в котором приняло участие 195 мужчин и женщин с СД 2 типа и ХБП в возрасте от 25 до 80 лет (средний возраст 63.84 ± 9.03), изучалось возможное влияние цистатина С на характеристики каротидного атеросклероза. Для оценки структурно-морфологических признаков субклинического атеросклероза проводилось ультразвуковое исследование общей сонной артерии с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ). Выбор данного метода обследования был обусловлен имеющимися доказательствами, что толщина КИМ является сонографическим маркером раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки и не только отражает местные изменения сонных артерий, но также свидетельствует о распространенности атеросклероза [187, 188]. Факт существования субклинического атеросклероза устанавливали в том случае, если толщина фокальной структуры была не менее чем на 50% больше толщины окружающей стенки. В ходе исследования нами было установлено, что толщина КИМ у пациентов с СД 2 типа и ХБП достоверно выше, чем у лиц без СД (0.81 ± 0.11 против 0.78 ± 0.11 , $p = 0.001$) (рисунок 8). Для оценки влияния уровня цистатина С на толщину КИМ мы разделили пациентов с СД 2 типа на тертили по уровню цистатина С: <0.71 мг/л, $0.72 - 0.96$ мг/л, >0.97 мг/л. Пациенты с самым высоким тертилем цистатина С (>0.97 мг/л) были старше,

имели более высокие цифры уровней триглицеридов, креатинина и отношения альбумин/креатинин (А/К) в моче, а также достоверно низкую СКФ (таблица 3). Толщина КИМ возрастала с увеличением уровня цистатина С от 0.77 ± 0.11 мм, 0.79 ± 0.08 мм и до 0.89 ± 0.13 мм при самом высоком тертиле цистатина С (рисунок 9).

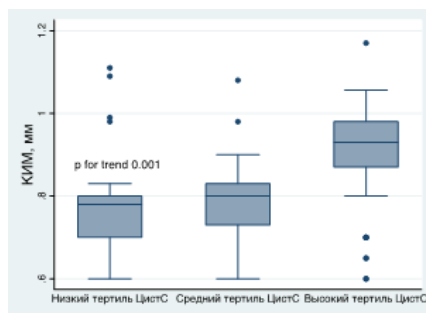


Рисунок 9 – Толщина КИМ в зависимости от тертиля цистатина С

Таблица 3

Характеристика пациентов с СД 2 типа в зависимости от тертиля цистатина С

Параметры	Тертили Цистатин С			Р
	Низкий (n=61)	Средний (n=74)	Высокий (n=60)	
Уровень отсечения, мг/л	<0.71	0.72 – 0.96	>0.97	
Возраст, годы	61.84±9.51	63.33±8.75	67.04±8.23	0.02
САД, мм рт ст	144.37±19.98	142.39±16.52	141.65±17.77	0.87
ДАД, мм рт ст	86.57±8.34	85.46±9.05	85.65±14.28	0.68
НbA1c, %	7.85±1.53	7.74±1.72	7.76±1.62	0.95
Общий холестерол, ммоль/л	5.27±0.89	5.21±1.40	5.66±1.59	0.24
Триглицериды, ммоль/л	2.09±1.71	2.00±1.17	2.61±1.59	0.02
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3.11±0.81	3.09±1.11	3.26±1.35	0.61
Аполипопротеин-В	1.16±0.28	1.08±0.32	1.15±0.39	0.69
Креатинин, нмоль/л	74.18±14.11	73.14±16.16	130.63±99.42	0.0001

Параметры	Тертили Цистатин С			Р
	Низкий (n=61)	Средний (n=74)	Высокий (n=60)	
А/К, мг/г	1.82±2.49	6.15±9.93	11.23±15.43	0.03
hs-СРБ, мг/л	3.39±1.72	3.55±3.01	5.93±11.63	0.83

Множественная логистическая регрессия показала, что достоверными предикторами каротидного атеросклероза являются цистатин С и ИЛ-6 (ОШ 2.59, 95% CI 1.06-6.33, $p=0.04$ и 1.93, 95% CI 1.15-3.24, $p=0.01$, соответственно) (таблица 4).

Таблица 4

Множественная логистическая регрессия КИМ со значимыми факторами

КИМ	ОШ	[95% CI]	р
Возраст	0.98	0.86 – 1.11	0.73
Стаж СД	1.19	0.98 – 1.46	0.08
САД	0.94	0.85 – 1.03	0.17
Цистатин С	2.59	1.06 – 6.33	0.04
ИЛ-6	1.93	1.15 – 3.24	0.01
Триглицериды	1.51	0.29 – 7.94	0.63
ХС-ЛПНП	0.48	0.16 – 1.41	0.18
ХС-ЛПВП	1.41	0.24 – 8.21	0.73
А/К	0.88	0.78 – 1.00	0.05
СКФMDRD	0.96	0.89 – 1.04	0.30

При этом риск развития атеросклероза возрастал с увеличением уровня цистатина С (рисунок 10, таблица 4).

Данные логистической регрессии позволили нам в дальнейшем провести ROC-анализ для определения способности цистатина С и ИЛ-6 прогнозировать развитие субклинического атеросклероза у пациентов с СД 2 типа. В результате ROC – анализ подтвердил лишь диагностическую значимость цистатина С для КИМ. При уровне цистатина С 1.01 мг/л чувствительность и специфичность для утолщения КИМ составили 84% и 90%, соответственно (c-statistic 0.81, 95% CI 0.71–0.90, $p < 0.001$) (рисунок 11).

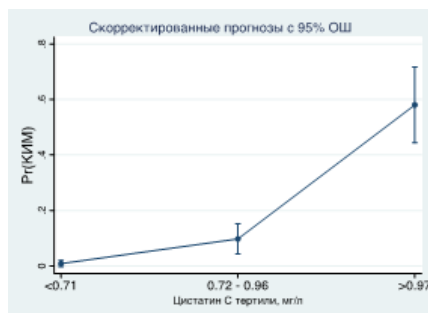
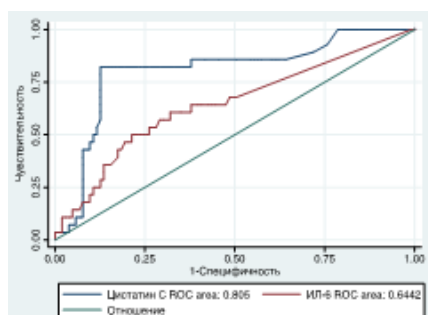


Рисунок 10 – Прогноз утолщения КИМ с увеличением уровня цистатина С



	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	95% CI
Цистатин С, мг/л	0.81	0.05	0.71;0.90
ИЛ-6, мг/мл	0.64	0.06	0.53;0.76

Рисунок 11 – ROC – анализ определения диагностической значимости цистатина С и ИЛ-6 в прогнозировании каротидного атеросклероза

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что цистатин С – это не только высокочувствительный и точный индикатор скорости клубочковой фильтрации, способный выявлять ранние стадии ренальной дисфункции, но и высокоэффективный прогностический маркер сердечно-сосудистых заболеваний.

Проксимальные тубулоспецифические маркеры

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL)

Один из самых интересных белков, открытых в недавнее время – это NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. Впервые NGAL был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека и соответственно был назван, однако название оказалось не совсем удачным – более детальные исследования показали, что хотя NGAL действительно выходит в плазму из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но синтезироваться он может в разных органах и в разных типах их клеток.

У NGAL много важных функций. Прежде всего – он компонент острой фазы (ОФ) воспалительного ответа. Его основные функции: 1) стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности, эпителиальных, и 2) противодействие бактериальным инфекциям. Впервые он был описан в 1993 г. [189] и известен как липокалин нейтрофилов (neutrophil lipocalin – NL), и как липокалин нейтрофилов человека (human neutrophil lipocalin – HNL), как липокалин 2 (lipocalin 2), и как онкогенный белок 24p33 (oncogene protein 24p33), и как утерокалин (uterocalin) мыши, как neurelated lipocalin крысы и как $\alpha 2$ -micro-globulin-related protein крысы [190-192]. NGAL – это белок, который накапливается в гранулах нейтрофилов и экспрессируется многими тканями, его синтез эпителиальными клетками, в том числе и в проксимальных канальцах, стимулируется при воспалении. Увеличение концентрации NGAL в моче является ранним биохимическим маркером острого повреждения почек у кардиохирургических пациентов, 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.

Принадлежит NGAL к белкам семейства липокалинов. Липокалины – это, как правило, маленькие секретируемые белки, характерная черта которых – способность специфически связывать малые гидрофобные молекулы, в частности, сидерофоры – железопереносящие белки животных и бактерий. Связывание с сидерофорами происходит за счет специфического углубления в структуре молекулы («кармана»), после чего образуются соответствующие макромолекулярные комплексы, имеющие уже определенным образом измененные функциональные характеристики. Кроме этого, многие липокалины связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Это позволяет считать NGAL также и транспортным белком.

NGAL человека состоит из одной полипептидной цепи, состоящей из 178 аминокислотных остатков, и имеет молекулярную массу в 22 кДа.

Гликозилированная форма NGAL имеет молекулярную массу в 25 кДа. В нейтрофилах и в моче NGAL присутствует как мономер, с малым процентным содержанием димерной и тримерной форм.

В зависимости от различных нормальных и патологических состояний NGAL экспрессируется и секретируется большим количеством различных клеток, как полагается, находящихся в состоянии стресса, например, из-за инфекций, воспаления, а также при ишемии, при неопластической пролиферации и в тканях, подверженных инволюции (деградации). При стрессе NGAL особенно активно синтезируется иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками предстательной железы, клетками почечных канальцев, а также клетками эпителия респираторного и пищеварительного трактов [193, 194]. В зависимости от конкретной ситуации, NGAL может быть как донором железа, что при поражении почек оказывает ренально-протективное действие и стимулирует нефрон-индуцирующую активность, а также имеет проапоптозную активность. Как хелатор железа NGAL является ингибитором эритропоэза. NGAL в комплексе с матриксной металлопротеиназой-9 (ММП-9) модулирует пролиферацию клеток.

Как это следует из его названия, NGAL связывается с ферментом, называемым желатиназой (gelatinase B) нейтрофилов, другие названия этого фермента – нейтрофильная коллагеназа IV типа (neutrophil

type IV collagenase) или матриксная металлопротеиназа-9, ММП-9, (matrix metalloproteinase-9, MMP-9). ММП-9 относится к семейству железосодержащих протеолитических ферментов, синтезируется она в большинстве тканей и при этом разрушает внеклеточный белковый матрикс клеток. В норме ММП-9 обеспечивает контролируемое ремоделирование соединительной ткани или обмен соединительного тканевого матрикса.

При патологиях ММП-9 (наряду с другими матриксными металлопротеиназами) участвует в генерализации процессов инвазии и метастазирования. Коллагеназы специфически гидролизуют белки группы коллагена, обеспечивая, тем самым, инициацию и развитие злокачественных инвазивных процессов. Коллагеназы IV типа (или желатиназы А и Б) или ММП-2 и ММП-9, специфически гидролизуют коллаген базальных мембран (коллаген IV типа) и, тем самым, обеспечивают инвазию через базальные мембраны. Более того, нарушение регуляции активности ММП – причина васкулярного ремоделирования, нестабильности бляшки и вентрикулярного ремоделирования при повреждениях миокарда. Комплекс NGAL–ММП-9 (массой в 92 кДа), встречается не только в различных тканях, но и в моче. [195].

В норме NGAL «спасает» поврежденные клетки. Повышенный синтез NGAL в деградирующих тканях позволяет считать, что этот белок принимает участие, с одной стороны, в процессе апоптоза, а с другой – в повышении выживаемости поврежденных клеточных структур [196]. При различных типах нормального и нарушенного связывания NGAL с ММП-9, которое может регулироваться взаимодействием с катионами железа, может происходить: 1) восстановление поврежденного эпителия (полагается, что это одна из «нормальных» функций NGAL, как белка острой фазы воспаления); 2) стимулирование злокачественного роста и метастазирования; 3) ремоделирование атеросклеротических бляшек; 4) ремоделирование миоцитов при ишемических повреждениях миокарда. Во всех этих случаях уровни NGAL в плазме и/или в моче повышаются. Это и делает NGAL биомаркером указанных патологий.

Как сообщалось выше, NGAL является еще и адипокином – секретируемым гормоном адипозных тканей, принимающим участие в развитии нарушений метаболизма липидов и гемостаза, в развитии

гипертензии, инсулинорезистентности, ангиогенеза и др., многие из адипокинов связаны с иммунитетом и воспалительными процессами.

Сначала в модельных опытах обнаружилось, что NGAL в больших количествах синтезируется в адипозных клетках и, более того, этот синтез возрастает при ожирении и при действии агентов, вызывающих инсулинорезистентность [197-199]. А совсем недавно было показано, что экспериментальная индукция у добровольцев гиперинсулинемии значительно повышает синтез NGAL в адипоцитах и его уровень в плазме. Полагается, что измерение сывороточного NGAL может быть полезным для мониторинга эффективности терапевтических мероприятий при метаболических нарушениях, связанных с ожирением [200].

Таким образом, при различных стрессовых воздействиях NGAL синтезируется в различных органах, и оказывает протективный эффект.

NGAL и ренальные функции

NGAL стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных эпителиальных клеток.

С помощью животных моделей показано, что в эмбриональных ренальных тканях NGAL стимулирует дифференцировку эпителия, способствуя перемещению стромальных интерстициальных клеток-предшественников (a stromal/ interstitial/ progenitor) на периферию развивающейся почки. Это ведет к дифференцировке мезенхимальных предшественников, которые образуют нефронподобные структуры, в которых затем экспрессируются специфические маркеры, характерные: для клубочков, для проксимальных канальцев, для петель Генле, для дистальных канальцев. Эти процессы стимулируются и регулируются различными клеточными сидерофорами, связывающимися с NGAL. Более того, в культивируемых клетках собирательных трубок NGAL стимулирует преобразование эпителиальных клеток в тубулярные структуры [201].

Однако способность NGAL индуцировать дифференцировку не ограничивается только эмбриональными ренальными клетками. Он способен стимулировать дифференцировку 4T1-Ras трансформиро-

ванных мезенхимальных опухолевых клеток. В итоге, в таких клетках появляются белковые маркеры, характерные уже для эпителиальных клеток [202].

Таким образом, в норме NGAL, будучи определенным образом стимулированным соответствующими сидерофорами принимает важное участие в индукции формирования эпителиальных характеристик у ранее неэпителиальных клеток и затем влияет на преобразование структуры уже образовавшегося эпителия.

Первое указание на то, что NGAL может синтезироваться в почках, появилось еще в 1989 г., до того, как NGAL был выделен из активированных нейтрофилов. Мышиный гомолог NGAL – белок 24p3, как оказалось, синтезируется именно в почках и, более того, при инфекции вирусом SV40 синтез 24p3 в почках возрастал в 14–20 раз [203]. Позднее обнаружилось «драматическое» повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев крысы, вызванное нарушениями, связанными с ишемией, индуцируемой реперфузией [204]. Затем данные, согласно которым ренальная ишемическая реперфузия повышает синтез NGAL в почках, подтвердились и в случаях поражения нефротоксическими соединениями [205–207].

В целом, у человека и у лабораторных животных в ответ на ренальные повреждения уровень NGAL резко возрастает в плазме, в почках и в моче [208–210]. Механизм этого явления изучен на молекулярном уровне. Промоторная область, регулирующая экспрессию гена NGAL, имеет участок связывания с различными факторами, регулирующими транскрипцию, важнейший из которых – NF-κB [211, 212]. А фактор NF-κB, как показано, быстро активируется в почечных канальцах после ОПП и стимулирует транскрипцию гена NGAL и повышение его синтеза [213], что играет центральную роль в обеспечении выживания поврежденных ренальных клеток и их дальнейшей пролиферации [214]. Собственно, именно эти факты и говорят о функциях NGAL при развитии повреждений ренального эпителия. Это восстановление эпителия и предотвращение дальнейшего развития острой почечной патологии. Многочисленные исследования со всей очевидностью показывают: повышение уровней NGAL в моче связано с большим количеством разных ренальных нарушений.

Так у пациентов с ХБП уровни NGAL в сыворотке коррелируют с тяжестью патологии [215]. При наблюдении 92 недиабетических пациентов, страдающих ХБП 2-4 стадией, было найдено, что уровни сывороточного NGAL коррелировали: с сывороточным креатинином, с концентрацией NGAL в моче, с гемоглобином, с гематокритом, с количеством лейкоцитов, с СКФ, с уровнями цистатина С и уровни NGAL в моче коррелировали: с возрастом, с гемоглобином, с гематокритом, с количеством лейкоцитов, с СКФ, с концентрацией цистатина С.

Принципиально, что при ХБП повышение уровней NGAL не такое высокое, как при острой почечной патологии [216]. У пациентов с ХБП, связанными с гломерулонефритами, уровни NGAL в моче повышены и коррелируют с уровнями сывороточного креатинина, СКФ и протеинурией [217, 218].

Персистирующая протеинурия – не только признак ренального повреждения, которое может быть вызвано различными факторами, но и частая причина канальцевых повреждений, приводящих к ХПН. В одном исследовании уровни NGAL в моче измерялись у 23 пациентов с макропротеинурией, имевших мембранозные гломерулонефриты. Как оказалось, уровни NGAL в моче прямо коррелировали с тяжестью протеинурии и обратно – с остаточными функциями почек. Согласно пограничному уровню NGAL в моче пациенты были разделены на две группы (по уровню NGAL выше и ниже 350 нг/мл) и наблюдались в течение 1 года. Через 12 месяцев пациенты из первой группы имели значительные ухудшения базовых ренальных функций и серьезное снижение СКФ [219].

Отдельного рассмотрения заслуживают результаты исследования, в котором наблюдалось 96 пациентов (средний возраст 57 лет), имевших ХБП разной этиологии. Исходные средние значения СКФ у этих пациентов составляли 15 мл/мин/1,73 м² или выше. Как оказалось, уровни мочевого NGAL и сывороточного NGAL были независимо от других параметров сильно связаны со значениями СКФ. При этом уровни сывороточного NGAL у таких пациентов составляли 515,4 нг/мл, а в контрольной группе (14 здоровых индивидов) – 35,4 нг/мл; уровни NGAL в моче – 195,6 и 6,6 нг/мл, соответственно. За 18,5 месяцев наблюдения у 31 пациента (32%) зафиксировано утяжеление патологий, в некоторых случаях приведшее к терминальным почечным

заболеваниям. У тех пациентов, у которых исходные уровни сывороточного NGAL были выше 435 нг/мл, заболевания прогрессировали быстрее, чем у лиц с уровнями сывороточного NGAL ниже 435 нг/мл. У пациентов с исходными уровнями NGAL в моче выше 231 нг/мл прогрессирование патологий было более быстрым, чем у пациентов с ренальным NGAL с более низкими концентрациями. Анализ данных показал, что уровни NGAL предсказывают высокий риск ХБП независимо от СКФ и от возраста пациентов. Каждое повышение NGAL в моче на 10 нг/мл связано с увеличением риска прогрессирования ХБП на 3%, а повышение s-NGAL на 10 нг/мл повышает этот риск на 2%. Авторы полагают, что у пациентов с ХБП уровни NGAL тесным образом отражают наличие ренальных нарушений и являются сильным и независимым маркером прогрессирования ХБП [220].

В исследовании, где уровни сывороточного NGAL и ренального NGAL измеряли у 56 пациентов с СД 2 типа, разделенных на три группы (нормоальбуминурия, микроальбуминурия и макроальбуминурия), обнаружили повышение уровней NGAL в моче и в сыворотке во всех группах и выявили положительную связь с тяжестью ренальной патологии. Интересно, что повышенные (по сравнению с контролем) уровни NGAL были и у диабетических пациентов, не имевших ранних признаков нарушения функции клубочков (нормоальбуминурия). Уровни NGAL в моче и в сыворотке возрастали параллельно с тяжестью патологии и достигали максимума у пациентов с манифестируемой ДБП. Была обнаружена достоверная отрицательная корреляция между уровнями сывороточного NGAL, ренального NGAL, сывороточным креатинином и СКФ и между ренальным NGAL, сывороточным креатинином, протеинурией, альбуминурией, сывороточным альбумином и СКФ. Авторы полагают, что «измерение NGAL в моче может стать полезным и неинвазивным методом для обнаружения ренальных нарушений у диабетических пациентов и для ранней диагностики начинающейся ДБП» [221].

В другом исследовании, при наблюдении 74 пациентов с СД 2 типа, разделенных на три группы (нормо-, микро- и макроальбуминурия, согласно скорости секреции альбумина в течение 24 ч), измерялись уровни сывороточного NGAL, NGAL в моче и другие клинические параметры. Через один год все комплексы измерений были повторе-

ны. Было обнаружено: 1) для NGAL в моче – тенденция к повышению, связанная с прогрессированием нормо-, микро- и макроальбуминурии, при этом уровни NGAL в моче положительно коррелировали с цистатином С, азотом мочи, сывороточным креатинином, и отрицательно – с СКФ; 2) уровни сывороточного NGAL к концу наблюдения повысились, но имели тенденцию к снижению, связанную с прогрессированием нормо-, микро- и макро- альбуминурии; при этом уровни NGAL в сыворотке отрицательно коррелировали с цистатином С, азотом мочи как в начале наблюдения, так и в конце его. Авторы полагают, что уровни сывороточного NGAL и ренального NGAL – чувствительные предикторы прогрессирования ДБП при СД 2 типа, но они могут изменяться по-разному. Сывороточный NGAL может быть более полезным для раннего обнаружения ДБП, а NGAL в моче – для оценки степени повреждения ренальных функций» [222].

Кроме всего вышесказанного, NGAL является и индикатором тяжести хронической сердечной недостаточности и предиктором летальности.

Оказалось, что уровни сывороточного NGAL связаны и с ССЗ. При наблюдении 49 пациентов с ангиографически подтвержденными заболеваниями коронарных артерий (контрольная группа – 42 индивида) было показано, что в группе пациентов уровни сывороточного NGAL составляли $82,6 \pm 38,7$ нг/мл против $43,8 \pm 27,8$ нг/мл в контроле. Уровни сывороточного NGAL положительно коррелировали с весом, концентрацией инсулина натощак, и отрицательно коррелировали с уровнями Х-ЛПВП (поправки на пол и индекс массы тела). Статистический анализ показал, что уровни сывороточного NGAL независимо связаны с заболеваниями коронарных артерий, инсулинорезистентностью и систолическим давлением. Таким образом, измерение NGAL в сыворотке может быть полезным для оценки риска ССЗ [223].

Хроническая сердечная недостаточность, как известно, тесно связана с повышением плазменных уровней цитокинов и маркеров воспаления, в особенности, у пожилых пациентов. С другой стороны, NGAL – это и цитокин, и маркер воспаления. У 46 пожилых пациентов с ХСН, как оказалось, уровни NGAL плазмы составляли $458,5 (62,5–1212,4)$ нг/мл против $37,8 (15,9–46,5)$ нг/мл (контроль), при этом у пациентов с более тяжелыми формами ХСН уровни NGAL были

значительно выше. После двухлетнего наблюдения было установлено, что у пациентов с уровнем плазменного NGAL >783 нг/мл была более высокая летальность. Так, измерение плазменного NGAL при ХСН может иметь важное прогностическое значение, расширяющее диагностическое значение этого цитокина за пределы ренальных заболеваний [224].

Как известно, у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью часто развиваются ухудшения ренальных функций, определяемые по повышению креатинина ($\geq 0,3$ мг/дл) и связанные с неблагоприятными исходами. Уровни сывороточного NGAL измеряли у 91 пациента, поступившего с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, и составляли (медианные значения) 165 (108–235) нг/мл. В течение пяти дней у 35 пациентов (38%) развилось ухудшение ренальных функций. Именно эти пациенты при поступлении имели более высокие уровни сывороточного NGAL – 194 (50–292) нг/мл против 128 (97–214) нг/мл у пациентов без ухудшения ренальных функций. При острой декомпенсированной сердечной недостаточности уровни сывороточного NGAL при поступлении ≥ 140 нг/мл повышают риск ухудшения ренальных функций в 7,4 раза (чувствительность 86% и специфичность 54%). Авторы считают, что при поступлении пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью повышенные уровни сывороточного NGAL связаны с повышением риска последующего ухудшения ренальных функций [225].

Для пациентов с ХСН весьма характерны ренальные нарушения, проявляющиеся как снижение СКФ и повышение экскреции альбумина с мочой, что, в свою очередь, связано со снижением выживаемости. Наблюдалось 90 пациентов с ХСН (контроль 20 здоровых индивидов). Как оказалось, у пациентов с ХСН была значительно снижена СКФ (64 ± 17 против 90 ± 12 мл/мин/1,73 м²), но повышена экскреция альбумина с мочой, а в плазме был повышен уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Что же касается медианных уровней ренального NGAL, который применялся как маркер тубулярного нарушения, то у пациентов с ХСН они составляли 175 (70–346) мкг/г креатинина против 37 (6–58) мкг/г креатинина. При этом и сывороточный креатинин, и показатели СКФ

коррелировали с уровнями NGAL в моче, с уровнями NT-proBNP и, в меньшей степени, с показателями экскреции альбумина. Получается, что ренальное нарушение у пациентов с ХСН характеризуется не только снижением СКФ и повышением экскреции альбумина с мочой, но и наличием тубулярных повреждений, измеряемых по повышению концентрации NGAL в моче [226].

Итак, измерение при сердечной недостаточности уровней NGAL в сыворотке и в моче может быть эффективным показателем грядущего ухудшения ренальных функций.

Исходя из имеющихся данных, мы решили оценить, действительно ли NGAL в моче является маркером снижения функции почек у лиц с сахарным диабетом и ХБП.

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» г. Гомеля, в котором приняло участие 156 пациентов с СД 1 и 2 типов (таблица 5). В качестве контрольной группы было обследовано 48 практически здоровых человек. Критериями включения было наличие ХБП 3-5 стадии по классификации K/DOQI [227]. Стаж диабета для группы исследования составил $12,82 \pm 9,15$ лет.

В результате исследования было установлено, что уровень NGAL мочи у пациентов с СД и ХБП был достоверно выше, чем у группы контроля ($69,82 \pm 63,20$ мг/дл против $2,69 \pm 1,74$ мг/дл, $p < 0,001$) (рисунок 12).

Таблица 5

Сравнительная характеристика групп исследования

Параметры	СД n=156	Контроль n=48
Пол, ж/м	74/82	28/20
Возраст, годы	$53,62 \pm 15,44$	$49,21 \pm 9,31$
Суточная протеинурия, г/сут	$0,15 \pm 0,43$	-
NGAL в моче, мг/дл	$69,82 \pm 63,20^*$	$2,69 \pm 1,74$
Креатинин крови, мкмоль/л	$77,35 \pm 31,65^*$	$59,33 \pm 4,89$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$81,31 \pm 22,71^*$	$100,43 \pm 17,09$

* $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

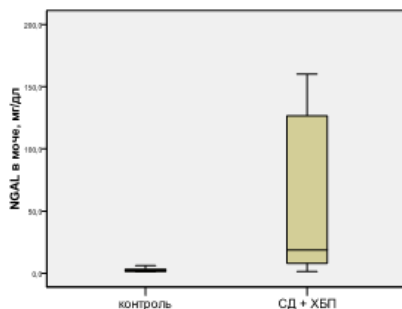


Рисунок 12 – Уровень NGAL в моче у пациентов с СД и ХБП и контрольной группы

Была найдена достоверная отрицательная корреляция между уровнем NGAL и СКФ ($r=-0,305$, $p<0,05$), и положительная между NGAL и протеинурией (рисунок 13 и 14).

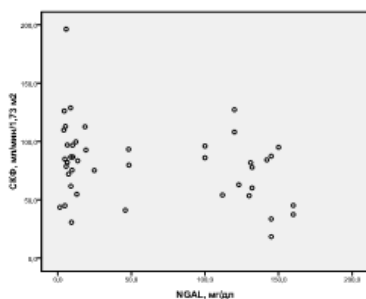


Рисунок 13 – Корреляционный анализ между СКФ и NGAL в моче у пациентов с СД и ХБП

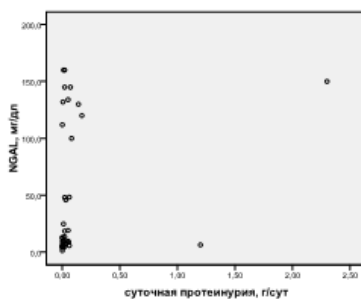


Рисунок 14 – Корреляционный анализ между NGAL в моче и протеинурией у пациентов с СД и ХБП

Результаты нашего исследования показали, что уровень NGAL в моче был достоверно выше у пациентов с СД и ХБП по сравнению с группой контроля. Эти результаты согласуются с предыдущими сообщениями о том, что у пациентов с ХБП отмечаются повышенные уровни NGAL как в моче, так и в сыворотке крови [228, 229]. Наблюдаемая нами отрицательная корреляция между уровнем NGAL в моче и скоростью клубочковой фильтрации у пациентов с СД и ХБП, была также ранее описана в ряде работ [230].

Анализ ассоциации уровня NGAL и суточной протеинурии выявил достоверную положительную корреляционную связь между этими показателями у лиц с СД и ХБП, что согласуется с имеющимися дан-

ными литературы [231].

Таким образом, уровень NGAL в моче является достоверным маркером почечной функции у пациентов с сахарным диабетом и ХБП. Однако, несмотря на хорошую корреляционную связь со СКФ, суточной протеинурией, СКФ по-прежнему остается рутинным лабораторным тестом для пациентов с сахарным диабетом. Определение NGAL может стать полезным и неинвазивным методом для диагностики ДБП, и оценки степени повреждения ренальных функций.

Кардиоспецифические биомаркеры

Мозговые натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP)

В патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) важное место занимают нарушения нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения. Одним из важнейших патогенетических механизмов ХСН является нарушение насосной функции сердца, вызывающее активацию ряда нейрогуморальных систем, среди которых особое значение придается симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензиновой системам, альдостерону, вазопрессину и натрийуретическим пептидам (НУП). Основные нейрогуморальные медиаторы при сердечной недостаточности (СН) делят на вазодилатирующие: оксид азота, НУП, простагландины, адреномедуллин, и вазоконстрикторные: ангиотензин II, альдостерон, адреналин, вазопрессин, эндотелин-1.

История исследования натрийуретических пептидов началась с середины 50-х годов, когда в кардиомиоцитах были обнаружены гранулы, аналогичные гранулам эндокринных желез. В те же годы было отмечено увеличение диуреза при баллонной дилатации левого предсердия у собак. В 1984 г. была идентифицирована структура первого представителя семейства НУП – предсердного натрийуретического пептида (atrial natriuretic peptide, ANP). В последующем удалось расшифровать также структуру гена, кодирующего ANP, и пути его синтеза. В 1988 г. T.Sudoh, работая в составе исследовательской группы Н. Matsuo, представил ANP-подобный натрийуретический пептид, выделенный из головного мозга морских свинок и названный мозговым натрийуретическим пептидом (brain natriuretic peptide, BNP). Дальнейшие исследования убедительно показали, что основным источником BNP являются клетки миокарда. Было продемонстрировано также, что BNP имеет важное патофизиологическое значение в диагностике СН, стратификации риска и контроле эффективности терапии ХСН.

К семейству натрийуретических пептидов НУП относят группу гормонов, имеющих сходную молекулярную структуру и являющихся естественными антагонистами ренин-ангиотензиновой, симпатико-

адреналовой систем, альдостерона и вазопрессина. Были выявлены четыре представителя этого семейства: ANP, BNP, C-натрийуретический пептид С (CNP) и D-натрийуретический пептид (DNP). Все они имеют общую кольцевую структуру из 17 аминокислот, стабилизированную дисульфидной связью между двумя цистеиновыми остатками [232]. НУП различаются по структуре аминокислот и карбоксильных терминальных групп: ANP содержит 28 аминокислот, BNP – 32 аминокислоты, CNP – 22 аминокислоты и DNP – 38 аминокислот.

НУП синтезируются из неактивных прогормонов, имеющих высокую молекулярную массу и не циркулирующих в плазме. Каждый НУП имеет собственный ген продукции, однако в эволюционном отношении все они произошли от общего предшественника. Выявлено, что гены, кодирующие структуру ANP и BNP, расположены парой в дистальном коротком плече 1-й хромосомы, а CNP – во 2-й хромосоме. Ген продукции DNP еще не получен. ANP и BNP обладают сходным механизмом действия и синтезируются преимущественно в кардиомиоцитах. При ХСН BNP продуцируется в основном в желудочках сердца. Высвобождение BNP происходит в ответ на растяжение стенки миокарда и повышение внутрисердечного давления в желудочках. Реализация эффектов НУП происходит посредством трех типов специфических рецепторов, обнаруживаемых в мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких. Рецепторы А- и В-типа осуществляют сигнальные функции, а рецепторы С-типа регулируют концентрацию гормонов в крови. Деградация пептидов осуществляется ферментом – нейтральной эндопептидазой (НЭП), наибольшее количество которой определяется в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона. Основные эффекты НУП следующие: они повышают натрийурез и диурез, вызывают вазодилатацию, снижают пред- и постнагрузку на сердце и АД, подавляют секрецию ренина и альдостерона. НУП снижают также стимулирующее влияние ангиотензина II на высвобождение альдостерона, подавляют синтез и высвобождение эндотелина, тормозят рост гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, снижают симпатическую активность, прямо ингибируют пролиферацию кардиальных фибробластов.

Как уже отмечалось, при ХСН BNP вырабатывается в основном в желудочках сердца, хотя в норме экспрессия гена BNP определяется

преимущественно в тканях предсердий. Исходно BNP синтезируется как прогормон (proBNP108), который в последующем расщепляется на биологически активный С-терминальный, собственно BNP (BNP 32), и N-терминальный неактивный фрагмент (NT-proBNP76), и накапливается в специфических гранулах кардиомиоцитов. Регуляция уровня BNP, по-видимому, происходит также на уровне экспрессии гена. В норме BNP и NT-proBNP в равных пиколярных концентрациях присутствуют в плазме. При нарастании дисфункции левого желудочка (ЛЖ) уровни NT-proBNP начинают превышать уровни BNP в 2 – 10 раз. BNP обладает сродством к А-типу рецепторов, который запускает цГМФ-зависимый сигнальный «каскад», стимулирующий реализацию биологических эффектов гормона. Выведение гормона осуществляется двумя независимыми путями: это ферментная деградация с помощью НЭП и С-рецепторзависимый эндоцитоз с последующей лизосомальной деградацией. Дополнительно было продемонстрировано, что в условиях постоянной повышенной продукции НУП, НЭП играет ведущую роль в связи с угнетением экспрессии С-рецепторов. Период полувыведения BNP составляет 22 мин, что в 7 раз больше, чем период полувыведения ANP. Для NT-proBNP этот показатель равен 120 мин, что делает его наиболее удобным в практическом применении. Биологически активный BNP, интактный NT-proBNP и оставшаяся часть прогормона циркулируют в плазме крови и могут быть определены методом иммунного анализа. Между BNP и уровнем гломерулярной фильтрации корреляция составляет около 0,20, что предполагает более высокую отрезную точку BNP в диагностике ХСН у пациентов с нарушением функции почек. Выявлено участие BNP в хронических заболеваниях печени, почек и легких, обсуждается его роль в психосоматической патологии. При сердечно-сосудистой патологии НУП отражают сократительную функцию сердца, поэтому они стали широко использоваться в диагностике сердечно-сосудистой патологии и особенно СН. BNP достаточно удобен в практическом применении, анализ крови может быть взят в любое время дня, а сам пептид стабилен в плазме более суток.

В середине 80-х годов впервые было выявлено повышение концентрации BNP при клинически выраженной СН. В 1993 г. было впервые обнаружено увеличение концентрации BNP у пациентов с

бессимптомной дисфункцией ЛЖ. Сопоставление данных эхокардиографии с уровнями BNP показало возможность диагностики систолической или диастолической дисфункции ЛЖ по уровню НУП. В 1998 г. Т. McDonagh и соавт. в крупном исследовании (n=1653) показали, что для выявления дисфункции ЛЖ по критерию уровня BNP 17,9 нг/мл и выше в подгруппе пациентов старше 55 лет с ИБС чувствительность составила 92%, специфичность – 72%, отрицательное предсказательное значение – 98,5%. А. Maisel и соавт. установили более высокое значение границы BNP для диагностики ХСН – 38,5 нг/мл. В работе М. Вau и соавт. при скрининговом обследовании 2230 пациентов, поступивших в приемное отделение многопрофильной больницы, было показано, что уровень NT-proBNP имеет высокое отрицательное предсказательное значение (98%) при уровне 357 пмоль/л (1235 пг/мл) для выявления лиц со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (ФВ<40%). В исследовании Hillingdon Heart Failure Study М. Cowie и соавт. оценивали содержание НУП у 122 пациентов, направленных в клинику с предположительным диагнозом СН. После тщательного сопоставления клинических данных и показателей НУП диагноз СН мог быть исключен в 98% случаев при уровне ANP выше 18,1 нмоль/л (62,6 нг/мл), а BNP – выше 22,2 нмоль/л (76,8 нг/мл).

До настоящего времени отсутствуют единые уровни BNP, характеризующие наличие или отсутствие СН и степень ее развития, которые непосредственно зависят от фирм-производителей наборов для определения НУП. Отсутствует также стандартизация используемых методов, в разных методиках используются антитела к различным аминокислотным последовательностям BNP. Так, фирма «Shionogi and Co» в качестве верхней границы нормы предлагает использовать значение BNP, равное 18 нг/мл, «Peninsula Laboratories» – 15,2 нг/мл, «Bayer Diagnostics» и «Biosite Diagnostics» – 100 нг/мл. Для NT-proBNP («Roche Diagnostics») диапазон нормальных значений составляет 5 – 334 нг/мл. В качестве верхней границы нормы может быть использована и «отрезная» точка разделения нормы и патологии, полученная в результате многоцентровых клинических исследований. В Рекомендациях по диагностике и лечению ХСН Европейского общества кардиологов нормальный диапазон концентраций НУП не приведен.

NT-proBNP и Цистатин С

В многоцентровом исследовании у 480 пациентов с ОЧН измеряли уровни цистатина С и NT-proBNP. Наблюдение проводилось 12 месяцев. За это время смертность от всех причин составила 25,4%. При уровне цистатина С выше медианного (1,3 мг/л) отмечался наиболее высокий относительный риск смертности – 3,2. При этом смертность возрастала в каждой тертили цистатина С и в каждой тертили NT-proBNP. Сочетанное определение уровней обоих маркеров в каждой тертили еще больше улучшало стратификацию рисков. Более того, у пациентов с нормальным креатинином повышенный цистатин С был связан с повышенным риском смертности в течение года. Если креатинин и цистатин С были нормальными, смертность составляла 12,6%, если был повышен только цистатин С – 40,4% [233].

У 880 клинически стабильных пациентов с ССЗ измеряли уровни цистатина С, креатинина и NT-proBNP в сыворотке. Как оказалось, с уровнями NT-proBNP более сильно коррелировали уровни цистатина С ($r = 0,60$), но не креатинина ($r = 0,46$). Определение клиренса креатинина в образцах мочи 160 пациентов показало, что значения СКФ по цистатину С совпадали со значениями, полученными по клиренсу креатинина, и были независимы от уровней NT-proBNP. Более того, как оказалось, определение СКФ на основе клиренса креатинина дает ложно заниженные значения СКФ как при низких (от 12 до 238 пг/мл), так и при средних (от 241 до 990 пг/мл) уровнях NT-proBNP. Таким образом, у пациентов без тяжелой СН, установленной согласно низким сывороточным уровням NT-proBNP, определение СКФ по формулам, основанным на креатинине, занижает ренальные функции. Авторы полагают, что прогностическое значение уровня цистатина С для кардиальных пациентов может быть как результатом его сильной корреляции с уровнем NT-proBNP, так и его высокой способности предсказывать ренальные функции у пациентов как с СН, так и без нее [234]. Отметим, однако, что в данной работе измерение СКФ по экзогенным маркерам не проводилось.

В другом исследовании при наблюдении 451 пациента старше 75 лет с когнитивными нарушениями и деменцией оказалось, что повышенные уровни гомоцистеина, цистатина С и NT-proBNP были связа-

ны с наличием СН, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и с их тяжестью [235].

У 464 пациентов (средний возраст 74 года), поступивших с симптомами СН, проводились эхокардиография и сочетанное измерение цистатина С и NT-proBNP. Срок наблюдения составлял 10 лет. Как оказалось, пациенты с цистатином С в верхней квантили имели отношение рисков кардиоваскулярной смертности, равное 3,92 (1,23–4,90). Если при этом и NT-proBNP тоже был в верхней квантили, то риски составляли: в течение первых пяти лет – 17,04 (1,80–163,39), а в течение 10 лет – 13,61 (2,56–72,24). Как полагают авторы данной работы, сочетанное измерение цистатина С и NT-proBNP – это мощная комбинация биомаркеров для предсказания кардиоваскулярной смертности у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью [236].

У 452 пациентов, поступивших с сердечным приступом и с ЭКГ, не подтверждающей ОИМ, измерялись цистатин С, NT-proBNP, клиренс креатинина и также проводились серийные измерения тропонина I (сTnI). Как оказалось, цистатин С и NT-proBNP, измеренные через 2 ч после поступления, и сTnI, измеренный через 24 ч у пациентов с сердечной болью, были сильными предикторами ОИМ и смертности. При этом пограничные уровни составляли: 1) цистатин С $\geq 1,28$ мг/л (через 2 ч), 2) NT-proBNP ≥ 550 нг/л, и 3) сTnI $\geq 0,1$ мкг/л (через 24 ч) [237].

Поскольку дисфункция ЛЖ – основная причина неблагоприятных исходов при ИМ с повышением ST-сегмента, в специальном исследовании выясняли, какие именно биомаркеры наиболее тесно связаны с тяжестью дисфункции ЛЖ. У 150 поступивших пациентов измеряли уровни цистатина С, NT-proBNP, СРБ и сTnI. Тяжесть дисфункции ЛЖ оценивали с помощью эхокардиографии. Срок наблюдения пациентов составлял 6 месяцев. Наибольшими предиктивными значениями по отношению к развитию дисфункции ЛЖ и к неблагоприятным исходам (смертность, регоспитализация по поводу СН, рецидив ишемических событий) обладали по мере убывания СРБ, NT-proBNP и, затем, цистатин С [238].

При наблюдении в течение 261 дня (161–449 дней) 138 пациентов (в возрасте 67–80 лет), госпитализированных с СН, у которых при поступлении измерялись креатинин, СКФ, цистатин С, тропонин Т, и

NT-proBNP. У 60 лиц (43,5%) зафиксированы неблагоприятные исходы (смерть и/или повторное поступление с ОЧН). Цистатин С в верхней квартили ($>1,50$ мг/л), являлся, в отличие от креатинина и СКФ, независимым предиктором неблагоприятных исходов с показателем относительного риска, составлявшим 3,08. Применение многомаркерной панели, включающей: цистатин С, NT-proBNP и тропонин Т, показало, что пациенты с двумя и тремя одновременно повышенными маркерами имели более высокий риск [239].

Диагностическое и прогностическое значение BNP и NT-proBNP при ХБП

В ходе изучения кардиоренальных взаимоотношений становится особенно актуальным выделение биологических маркеров, которые можно было бы использовать в качестве диагностического и прогностического мониторинга сердечно-сосудистого риска при нарушении почечной функции [240]. В связи с этим в последнее время заметно усилился интерес к изучению роли натрийуретических пептидов при нарушении функции почек.

При ХБП плазменные уровни мозгового натрийуретического пептида, особенно его N-терминального фрагмента, повышены [241, 242]. Этот факт можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, прогрессирование почечного поражения сопряжено с увеличением частоты структурных и функциональных изменений сердца [243], вызывающих повышение напряжения стенки миокарда, что является триггером для секреции натрийуретических пептидов; во-вторых, повышение уровня натрийуретических гормонов в циркуляции связано с существованием частичного почечного пути их метаболизма [244, 245]. Кроме того, исследователи отмечают зависимость концентраций NT-proBNP от состояния остаточной функции почек как на гемодиализе, так и на перитонеальном диализе [246]. Все вышеперечисленные факторы могут существенно скомпрометировать диагностический потенциал теста с натрийуретическими пептидами.

У пациентов с нарушением почечных функций между структурно-функциональными изменениями сердца и значениями натрийуретических пептидов выявляется тесная связь. Так, в исследовании

Cardiovascular Risk Extended Evaluation (CREED) Study на большой когорте пациентов ($n = 246$), леченных гемодиализом и не имевших признаков СН, сывороточные уровни гормонов ANP и BNP были тесно взаимосвязаны и ассоциированы с гипертрофией сердца, а также фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ). Отмечено умеренное повышение их концентрации при концентрическом ремоделировании миокарда и выраженное – при концентрической или эксцентрической модели ГЛЖ [247]. В другом крупном многоцентровом проспективном исследовании, включившем 596 пациентов, у леченных гемодиализом и не имевших симптомов поражения сердца уровень NT-proBNP был ассоциирован с повышением значений индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), объемным индексом ЛЖ, фракцией укорочения [248]. Отмечаются прямые корреляции между NT-proBNP и рядом эхокардиографических показателей (размер и объем левого предсердия, конечный систолический и диастолический размеры, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, относительная толщина стенки ЛЖ, отношение максимальной скорости раннего наполнения в диастолу/максимальной скорости наполнения в систолу предсердий (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT)); обратная корреляция – с фракцией выброса ЛЖ [249, 250]. Наличие диастолической дисфункции у пациентов на гемодиализе, с сохранной систолической функцией сердца и без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний также считалось независимым предиктором повышения уровня BNP сыворотки крови [251].

Предприняты попытки уточнения роли натрийуретических гормонов в диагностике структурных и функциональных нарушений миокарда у лиц в широком диапазоне ХБП. Так, при обследовании пациентов с ХБП, не имевших в анамнезе очевидных сердечно-сосудистых факторов риска [252] (около четверти из них находились на постоянном гемодиализе, четверть – были реципиентами почечного трансплантата и примерно половина – имели ХБП додиализной стадии), было показано, что по мере усугубления степени почечной недостаточности частота гипертрофии левого желудочка ГЛЖ сердца и уровни ANP и BNP натрийуретических гормонов увеличивались. Отмечена значимая отрицательная корреляция обоих биомаркеров со скоростью клубочковой фильтрации. Продемонстрировано доминирую-

щее влияние почечной дисфункции над значением систолической дисфункции или ГЛЖ на уровень BNP. При проведении множественного регрессионного анализа пациентов с додиализной стадией ХБП, так же как и реципиентов почечного трансплантата, детерминантами BNP были возраст, гемоглобин, альбуминемия, СКФ, ИММЛЖ и терапия b-адреноблокаторами. Роли систолической дисфункции как независимого предиктора уровня биомаркеров выявить не удалось. В дальнейшем в статистическую модель включали пациентов, находившихся на гемодиализе (в качестве переменной использовали проведение диализной терапии, но не СКФ), результаты остались прежними (те же переменные были независимо связаны с биомаркерами). Авторы считают, что гемодиализ (или, что более правдоподобно, терминальная хроническая почечная недостаточность, требующая диализа) – независимый фактор риска повышения уровня мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови. При дальнейшей оценке во всей изучаемой группе чувствительность мозгового натрийуретического пептида для диагностики ГЛЖ была 61,4% и специфичность – 67,6%, тогда как ANP был менее чувствителен (39,9%), но более специфичен (87,4%). Определение сывороточного уровня обоих натрийуретических пептидов оказалось более чувствительным к выявлению систолической дисфункции, чем к диагностике ГЛЖ, но низкоспецифичным. Несмотря на это, ANP и BNP обладали сильным предикторным значением для исключения систолической дисфункции при всем спектре нарушения почечных функций (при ХБП – 80 и 79%; при гемодиализе – 75 и 83%; у реципиентов почечного трансплантата – 95 и 90% соответственно) [253]. Таким образом, плазменная концентрация мозгового натрийуретического гормона зависит от состояния как почечных, так и сердечных функций. СКФ является одной из наиболее важных детерминант уровня BNP, очевидно, не менее важной, чем состояние систолической функции ЛЖ. В то же время ряд факторов, идентифицированных как предикторы уровня этих гормонов, ограничивает их применение в диагностике структурно-функциональных изменений сердца при ХБП. Обращает на себя внимание, что, несмотря на низкую специфичность диагностики систолической дисфункции обоих гормонов, они, тем не менее, на всех стадиях ХБП обладали высокой предикторной негативной оценкой.

Таким образом, натрийуретические пептиды могут использоваться как начальный скрининговый тест или как дополнительный аргумент исключения диагноза СН.

В исследовании Cardiovascular Risk Extended Evaluation (CREED) Study оценивали диагностическое значение натрийуретических гормонов при терминальной стадии почечной недостаточности. Было выявлено, что определение плазменной концентрации натрийуретических пептидов, особенно BNP, может быть полезным для идентификации пациентов, леченных диализом, не имеющих систолической дисфункции сердца, а также для выявления пациентов с ГЛЖ, но оно имеет ограниченное значение в отношении исключения последней [254]. У пациентов, получавших перитонеальный диализ, схожие данные в отношении систолической дисфункции были получены для NT-proBNP независимо от наличия остаточной функции почек, которая, однако, значимо влияла на его значения для исключения ГЛЖ [255].

При применении множественного регрессионного анализа в группе пациентов на додиализной стадии ХБП (расчетная СКФ – 15–60 мл/мин), не имевших клинической манифестации поражения сердца и сосудов, независимыми предикторами уровня BNP и NT-proBNP были ИММЛЖ и применение β -адреноблокаторов. Наряду с этим дополнительными предикторами для NT-proBNP оказались величина СКФ и уровень гемоглобина. У пациентов с сохранной диастолической функцией по мере снижения почечных функции отмечено значительное повышение уровня NT-proBNP. Было констатировано, что плазменный уровень BNP в отличие от NT-proBNP является относительно независимым от значений СКФ, в связи с чем он может быть более подходящим биомаркером в скрининге сердечной дисфункции при ХБП [256].

В работе S. David и соавт. уточняли пороговые значения терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида с целью выявления функциональных нарушений миокарда у пациентов, получавших заместительную почечную терапию, на которые хроническая перегрузка жидкостью не оказывала бы влияния [257]. В связи с этим значения NT-proBNP были проанализированы в группах пациентов в зависимости от фракции выброса и водного статуса. У пациентов, имевших систолическую дисфункцию, по сравнению с лицами с со-

хранной фракцией выброса он был достоверно выше (32700 и 2835 нг/л, $p < 0,0001$). Уровень NT-proBNP значимо отрицательно коррелировал с фракцией выброса ЛЖ, являясь также ее единственным независимым предиктором. При ненарушенной сердечной функции степень гидратации не оказывала влияния на уровень терминального фрагмента мозгового натрийуретического гормона. Тогда как только у пациентов, имевших систолическую дисфункцию, персистирование постдиализной перегрузки объемом коррелировало с повышенным уровнем NT-proBNP. Продemonстрировано, что пороговое значение (cut-off value) NT-proBNP > 7200 нг/л (чувствительность – 79% и специфичность – 90%; ROC-curve – $0,95 \pm 0,03$; $p < 0,0001$) может быть использовано с целью диагностики систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХБП 5 независимо от состояния водного статуса пациента. В то же время для подтверждения полученных данных необходимы дальнейшие исследования на больших когортах пациентов, до того, как обозначенная пороговая точка будет использована в клинической практике.

Таким образом, целесообразность определения плазменной концентрации натрийуретических пептидов при ХБП в настоящее время остается предметом дискуссий. Натрийуретические пептиды хотя и являются полезными маркерами дисфункции и ГЛЖ, тем не менее их уровни и оптимальная пороговая точка (cut-off value) должны быть интерпретированы с учетом состояния почечной функции.

Поражение коронарных сосудов – ведущая причина заболеваемости и смертности среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию. В работе японских исследователей проверялась гипотеза, согласно которой плазменный уровень BNP может отражать наличие и выраженность стабильной ИБС у пациентов, получающих диализную терапию [258]. Всем 179 обследуемым (средний возраст – $67,6 \pm 0,7$ года) с симптомами стенокардии или при выявлении объективных признаков ишемии миокарда проведена коронароангиография. Почти у трети пациентов по результатам коронарографии стенозов коронарных артерий выявлено не было. При сравнении групп пациентов с наличием и отсутствием атеросклеротического поражения сосудов сердца уровень BNP в первом случае был значительно выше (1237 ± 144 и 285 ± 30 пг/мл, $p < 0,001$ соответственно). Хотя в на-

стоящем исследовании площадь под ROC-curve для BNP была $<0,85$, что ограничивает его клиническое значение для определения ИБС; этот показатель был выше по сравнению с таковыми лиц с сохранной функцией почек или пациентов на додиализной стадии ХБП [259, 260]. Уровень BNP плазмы прямо коррелировал с наличием и распространенностью ИБС, т. е. по мере увеличения числа пораженных коронарных сосудов (1-го, 2-х или 3-х) концентрация BNP достоверно возрастала (496 ± 49 ; 932 ± 119 и 2073 ± 317 пг/мл, $p < 0,01$ соответственно). По данным многовариантного регрессионного анализа, выраженность ИБС коррелировала с уровнем BNP плазмы независимо от гемодинамической нагрузки, в связи с этим авторы делают следующий вывод: хроническая ишемия самостоятельно может влиять на повышение уровня BNP плазмы. Таким образом, данное исследование позволяет считать, что уровень BNP плазмы может быть полезным диагностическим маркером для пациентов со стабильной стенокардией, находящихся на гемодиализе, отражать как гемодинамическую нагрузку, так и наличие, а также выраженность ишемии миокарда.

Противоречивые данные получены при попытках использовать натрийуретические пептиды для оценки водного статуса. Несмотря на то что концентрация этих гормонов возрастает при перегрузке объемом, их роль в оценке изменений водного статуса/внеклеточного объема у диализных пациентов ограничена, сильно коррелируя с наличием ГЛЖ, систолической дисфункцией и остаточной функцией почек при терминальной ХПН [261-263].

Среди других факторов, влияющих на значение натрийуретических пептидов при почечной недостаточности, следует принимать во внимание непосредственно процедуру заместительной почечной терапии. Пациенты, получающие гемодиализ, обладают противоречивыми данными о колебаниях уровня натрийуретических гормонов после диализной сессии. В некоторых работах изменений не выявлено, тогда как другие авторы докладывают о снижении уровня BNP и NT-proBNP после диализа в среднем на 13–20 и 38% соответственно, но отсутствие параллелей между снижением концентрации гормонов и уменьшением объема плазмы за диализную сессию предполагает вовлеченность других факторов [264, 265]. Показано, что концентрация натрийуретического пептида снижается при проведении

гемодиализа через высокопоточную мембрану [266, 267]. После формирования фистулы в плазме выявлен повышенный уровень BNP [268].

Определенную сложность вызывает использование натрийуретических пептидов у пациентов КРС-4 типа, развившим острую сердечную недостаточность. Отсутствуют точные данные о значениях оптимальной пороговой точки BNP, уточняющей происхождение одышки у этого контингента. В единичных работах оценены диагностические и прогностические возможности гормонов у пациентов с ХБП, госпитализированных в отделение реанимации. Так, показано, что уровень мозгового натрийуретического пептида, превышающий 858,5 пг/мл, позволял диагностировать наличие СН у пациентов с ХБП 3–5 стадии с чувствительностью и специфичностью 77 и 72% соответственно. Именно такое значение мозгового натрийуретического пептида было ассоциировано со сниженной выживаемостью, на которую также оказывали влияние пол и возраст пациентов [269].

В другой работе уровень мозгового натрийуретического пептида на момент госпитализации пациентов с ХБП (средняя СКФ – 12 мл/мин), развивших острую декомпенсированную СН, был достоверно выше, чем у лиц с аналогичной стадией ХБП, но не имевших нарушений сердечной функции.

Оптимальной пороговой точкой BNP для диагностики острой декомпенсированной СН по результатам построения ROC-curve оказалась 1025 пг/мл. Эти значения были также ассоциированы с возникновением вновь развившихся сердечных событий (острый коронарный синдром, внезапная смерть) за период наблюдения [270]. Авторы сходятся во мнении о прогностическом значении BNP для пациентов с ХБП, госпитализированных с одышкой, таком же как при сохранной функции почек и его пользе при дифференциальной диагностике. В то же время требуется осторожность при интерпретации его уровня для пациентов с ХБП, находящихся на заместительной почечной терапии, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования.

В подавляющем большинстве исследований, оценивавших прогностические возможности натрийуретических пептидов, они были идентифицированы как сильные и достоверные предикторы развития сердечно-сосудистых событий и смертности вне зависимости от

выборки пациентов: как у пациентов без явных проявлений поражения сердца, так и у имеющих дисфункцию ЛЖ [271, 272]. В CREED Study показано, что ANP и BNP являются независимыми и значимыми предикторами общей и сердечно-сосудистой смертности, причем последний был более значимым. Относительный риск общей смертности пациентов с третьим терцилем BNP был в 7,14 раза выше по сравнению с пациентами первого терциля, тогда как для ANP этот риск был выше в 4,2 раза [273]. Отмеченное в ряде работ сохраняющееся предикторное значение натрийуретических пептидов после добавления в статическую модель показателей ИММЛЖ и фракции выброса подтверждает их независимое значение в отношении сердечно-сосудистого прогноза при терминальной стадии почечной недостаточности [274].

Обнаружено, что уровень NT-proBNP, измеренный как до, так и после сеанса гемодиализа, был ассоциирован с неблагоприятным исходом, сохранял самостоятельное значение независимо от вида заместительной почечной терапии и других установленных клинических и биохимических факторов риска [275]. Уровень терминального натрийуретического пептида позволял в дополнение к эхокардиографии идентифицировать пациентов, находившихся на перитонеальном диализе, у которых за 3-летний период наблюдения развились застойные явления в системе кровообращения [276]. Влияние обоих гормонов (BNP- и NT-proBNP) было сопоставимо в отношении риска общей смертности и госпитализации по поводу острого коронарного синдрома или хронической сердечной недостаточности у пациентов на додиализной стадии ХБП [277].

Исследования показывают, что плазменный уровень натрийуретических пептидов у пациентов с нарушением функции почек оказывается значительно повышенным по сравнению с общей популяцией. В то же время однозначной трактовки причин этого явления нет, т. к. спектр механизмов (сердечная или почечная дисфункция), влияющих на их концентрацию при ХБП, точно не установлен.

На додиализной стадии ХБП диагностическое значение натрийуретических пептидов мало изучено, что определяет необходимость дальнейших исследований. Натрийуретические пептиды при почечной дисфункции могут быть диагностически значимыми для выявле-

ния структурных и функциональных изменений сердца, вместе с тем единого мнения по этим исследованиям нет. В то же время клиническое значение этих биомаркеров при декомпенсации хронической сердечной недостаточности при ХБП сопоставимо с таковым при сохранной функции почек. Установлена четкая прогностическая роль натрийуретических пептидов в отношении сердечно-сосудистого риска и прогноза как общей, так и сердечно-сосудистой смертности при ХБП. Прогностическая роль натрийуретических пептидов у пациентов с ХБП и таргетные группы для использования соответствующих диагностических тестов нуждаются в дальнейшем уточнении.

Таким образом, определение BNP позволяет проводить эффективный скрининг среди ранее не леченных пациентов, у которых имеется подозрение на наличие дисфункции ЛЖ. Обнаружено, что по уровню BNP можно дифференцировать здоровых от лиц с легкой дисфункцией ЛЖ. У пациентов с изолированной диастолической дисфункцией уровень BNP в плазме крови достоверно повышен пропорционально степени тяжести диастолической дисфункции. В соответствии с уровнями BNP и NT-proBNP можно проводить дифференциальную диагностику сложных форм ХСН (диастолической, асимптоматической), точно оценивать выраженность дисфункции ЛЖ, определять показания к терапии ХСН, контролировать ее эффективность и оценивать долгосрочный прогноз, включая вероятность внезапной смерти или пересадки сердца. По динамике концентрации BNP можно судить об эффективности проводимой терапии и титровать дозу препаратов.

Учитывая часто не диагностированную ХСН при СД 2 типа, мы решили оценить диагностическую значимость BNP и NT-proBNP в развитии миокардиальной дисфункции при СД 2 типа и ХБП среди 157 пациентов с СД 2 типа в возрасте от 23 до 86 лет, которые находились на лечении в эндокринологическом отделении ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ г. Гомеля. Контрольную группу составили 80 пациентов без СД, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. В ходе исследования из основной группы с СД 2 типа были выделены 5 подгрупп в зависимости от стадии ХБП [3]: первая подгруппа ($СКФ \geq 90$ мл/мин/1,73м²) включала 45 человек, во 2-ю подгруппу ($60 < СКФ < 90$ мл/мин/1,73м²) вошли 35 пациентов, 3 подгруппа ($30 < СКФ < 60$ мл/мин/1,73м²) –

38 пациентов, 4 подгруппа ($>15\text{СКФ}<30\text{ мл/мин/1,73м}^2$) – 20 пациентов и 5 подгруппа ($\text{СКФ}<15\text{ мл/мин/1,73м}^2$) – 19 пациентов.

В ходе анализа данных были получены достоверные различия по уровню BNP и уровню NT-proBNP (рисунок 15). Мы предполагаем, что повышение уровней BNP и NT-proBNP при СД 2 типа при отсутствии симптомов ХСН может быть связано с субклинической формой диабетической кардиомиопатии или присутствием безболевого ишемии миокарда.

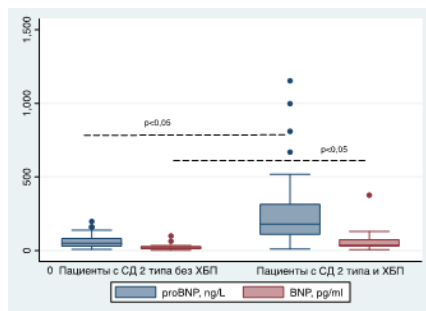


Рисунок 15 – Уровни BNP и NT-proBNP у пациентов с СД 2 типа в зависимости от наличия ХБП

Медиана NT-proBNP и BNP у пациентов с СД 2 типа линейно возрастала при увеличении стадии ХБП: от 37,6 [25,9;53,3] при ХБП 1 стадии до 670,8 [499,0;1228,1] при ХБП 5 стадии ($p\text{ ANOVA} = 0,008$) и 12,5 [8,2;21,5] при ХБП 1 стадии до 58,45 [47,4;69,4] при ХБП 5 стадии ($p\text{ ANOVA} = 0,01$) соответственно (таблица 6).

Таблица 6

Характеристика уровней BNP и NT-proBNP у исследуемой группы в зависимости от стадии ХБП, Ме [25;75]

Показатель	Основная группа, n=257					p
	ХБП 1	ХБП 2	ХБП 3	ХБП 4	ХБП 5	
NT-proBNP, нг/л	37,6 [25,9;53,3]	48,6 [31,1;19,6]	222,4 [115,2;521,3]	247,0 [164,4;364,8]	670,8 [499,0;1228,1]	0,008
BNP, пг/мл	12,5 [8,2;21,5]	27,2 [17,3;50,3]	27,7 [20,2;56,6]	38,9 [34,1;83,5]	58,45 [47,4;69,4]	0,01

Множественный регрессионный анализ по изучению влияния возраста, HbA1c, липидного спектра, цистатина С на уровни BNP и NT-proBNP выявил достоверную связь NT-proBNP с возрастом, креатинином и цистатином С ($p < 0,05$) и BNP с возрастом и креатинином ($p < 0,05$), тем самым подтверждая определяющую роль почек, в частности креатинина и цистатина С, в качестве факторов развития так называемого кардиоренального синдрома у пациентов с СД 2 типа. При этом достоверной связи между уровнями HbA1c, триглицеридов и холестерина ЛПОНП выявлено не было ($p > 0,05$)

В настоящее время показано, что повышение плазменных уровней натрийуретических гормонов взаимосвязано с увеличением смертности пациентов от любых причин [278]. Тем не менее, остаются противоречивыми результаты исследований, посвященных использованию натрийуретических гормонов в целях диагностики бессимптомной дисфункции ЛЖ и начальных стадий ХСН [279]. В Беларуси исследования натрийуретических гормонов ограничены малым числом наблюдений. Остаются недостаточно изучены уровни BNP и NT-proBNP у пациентов с СД 2 типа и ХБП. Не доказана и экономическая целесообразность скринингового использования натрийуретических гормонов для выявления бессимптомной дисфункции ЛЖ у пациентов с СД 2 типа. Не известна оптимальная необходимая частота определений данных маркеров и тактика дальнейшего ведения пациентов с повышенными показателями указанных гормонов.

Полученные нами данные свидетельствуют о более высокой концентрации NT-proBNP и BNP у пациентов с СД 2 типа, чем у пациентов без СД. Выявленная достоверная ассоциация BNP с уровнем креатинина, а NT-proBNP и с уровнем цистатина С доказывает несомненную роль почек в развитие кардиоренального синдрома у пациентов с СД 2 типа.

Другие маркеры

Интерлейкин-6

ИЛ-6 – мультифункциональный, плейотропный провоспалительный цитокин с молекулярной массой 26 кДа, синтезирующийся различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги/моноциты, мезангиальные и глиальные клетки, клетки синовиальной оболочки сустава, клетки жировой и опухолевой ткани [280, 281].

«Индукторами» синтеза ИЛ-6 служат ИЛ-1, ФНО- α , колонистимулирующие факторы, «ингибиторами» синтеза – ИЛ-4, 10, 13, эндотоксины и интерферон γ . ИЛ-6 связан с индукцией и поддержкой аутоиммунных процессов через модуляцию В-клеток и дифференцировку Th17-клеток. Сигнал от ИЛ-6 опосредуется через уникальную систему ИЛ-6 рецептора (ИЛ-6Р), состоящего из двух функциональных белков – мембранного ИЛ-6 рецептора (МИЛ-6Р) и мембранного гликопротеина (gp130), передающих активационный сигнал [282, 283].

ИЛ-6 имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток. Специфическая активность ИЛ-6 связана со способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток [284].

ИЛ-6 и сердечно-сосудистые заболевания

В работе W. Koenig и N. Khuseynova [285] суммированы данные о влиянии ИЛ-6 на риск развития ССЗ в различных популяционных когортах.

По данным метаанализа 17 проспективных эпидемиологических исследований ($n=28537$) отмечено повышение риска развития ИБС (ИМ, внезапной сердечной смерти) как при увеличении базальной концентрации ИЛ-6 ($OR=1,62$), так и при наличии гиперпродукции ИЛ-6 в процессе динамического наблюдения ($OR=3,34$) с поправкой на традиционные факторы риска ($p<0,05$) [286].

У мужчин среднего возраста, не имеющих клинических проявлений ИБС, у которых в дальнейшем развились сосудистые осложнения, базальная концентрация ИЛ-6 (1,81 пг/мл) была достоверно выше, чем у пациентов без осложнений (1,46 пг/мл; $p < 0,002$) [287]. Риск развития первого ИМ нарастал по мере увеличения концентрации ИЛ-6 более чем в 2 раза ($OR=2,3$): в среднем на 38% в пределах каждого квартиля, независимо от наличия традиционных факторов риска.

В другом исследовании значение базального уровня ИЛ-6 для прогноза смертности оценивали в течение 3 лет на большой группе женщин старше 65 лет [288]. Максимальное увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциировалось с риском общей летальности, особенно у пациенток с ИБС ($OR=4,6$). При исследовании мужчин и женщин пожилого возраста в течение 5 лет установлено, что гиперпродукция базального уровня ИЛ-6 ($>3,19$ пг/мл) связана с двукратным увеличением риска внезапной смерти с поправкой на традиционные ФР [289]. Высокий уровень СРБ также был маркером неблагоприятного прогноза, но связанный с ним риск ССЗ ($OR=1,6-1,8$) оказался несколько ниже, чем для ИЛ-6 ($OR=2,1-2,2$).

Примечательно, что увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом и у пациентов с нормальным уровнем СРБ. При повышении концентрации СРБ, но нормальном уровне ИЛ-6 риск смерти не увеличивался, а при одновременном увеличении ИЛ-6 и СРБ риск сосудистых осложнений и смерти пациентов значительно возрастал ($OR=2,6$). Эти данные свидетельствуют о том, что у практически здоровых лиц пожилого возраста увеличение уровня ИЛ-6 более адекватно, чем повышение концентрации СРБ, отражает риск неблагоприятного прогноза.

Развитие диастолической дисфункции левого желудочка – раннего признака ХСН – также ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ-6 и ФНО- α , подтверждая значение субклинического («low grade») воспаления в патогенезе ремоделирования сердца [290].

ИЛ-6 и атеросклероз

Биологические эффекты ИЛ-6, связанные с преждевременным развитием атеросклероза, реализуются через активацию эндотели-

альных клеток, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. Данные различных исследований указывают на экспрессию ИЛ-6 в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому повреждению (коронарные артерии, сосуды головного мозга, периферические артерии) [291]. При этом выявлена ассоциация гиперпродукции ИЛ-6 с ангиотензином II (АТ II), который синтезируется моноцитами [292] и гладко-мышечными клетками [293], обладает способностью стимулировать синтез ИЛ-6, принимает активное участие в регуляции сосудистого воспаления, развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов [294, 295]. Предполагают, что увеличение уровня ИЛ-6 более адекватно, чем повышение концентрации СРБ, отражает риск множественного атеросклеротического поражения коронарных артерий [296]. Увеличение концентрации ИЛ-6 выше 5,8 нг/л позволяет более точно прогнозировать наличие распространенного коронарного атеросклероза (чувствительность 86%, специфичность 61%; площадь под ROC-кривой – 0,837), чем уровень СРБ выше 2,6 мг/л (чувствительность 74%, специфичность 62%, площадь под ROC-кривой – 0,694; $p < 0,005$). При проведении коронароангиографии пациентам с ИБС ($n=201$) показано, что комбинация повышенных уровней ИЛ-6 и ФНО- α коррелирует с тяжелым поражением коронарных артерий (множественной обструкцией и стенозом более 70%) [297].

Результаты магнитно-резонансной ангиографии у 226 пациентов свидетельствуют об ассоциации повышенной концентрации ИЛ-6 с окклюзией крупных артерий головного мозга ($OR=3,25$), с поправкой на традиционные кардиоваскулярные факторы риска и увеличение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий [298].

ИЛ-6 и диабетическая болезнь почек

В центре запуска патологических реакций, приводящих к развитию диабетических ангиопатий, в том числе и ДБП, находится поврежденная клетка эндотелия сосудов. Беспрепятственное проникновение глюкозы в эндотелиальные клетки нарушает сбалансированную выработку эндотелием вазоактивных факторов, факторов свертывающей системы крови, факторов роста и пролиферации. В

результате нарушается внутриорганный и тканевый гемодинамика, активируются процессы тромбообразования, пролиферации сосудов и гладкомышечных клеток, что в конечном итоге приводит к прогрессированию патологии почек и атеросклеротического процесса [299].

В последние годы было идентифицировано несколько метаболических факторов риска сосудистых поражений, в частности, уровень гомоцистеина и провоспалительного цитокина ИЛ-6 [300].

К настоящему моменту в научной литературе накоплено много сведений о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе хронических осложнений сахарного диабета [301-303]. При этом многоаспектность биологического действия цитокинов является одним из факторов, способствующих формированию известных порочных кругов [304, 305]. Так, в частности ИЛ-6 имеет патогенетические связи со всеми составляющими кардиоренального синдрома. Влияние ИЛ-6 на почки включает стимуляцию пролиферации клеток мезангия клубочков, увеличение продукции мезангиальными клетками молекул межклеточной адгезии и экстрацеллюлярного матрикса, истончение базальной мембраны клубочков и повышение экскреции альбумина с мочой [306, 307]. Кардиоваскулярными эффектами ИЛ-6, продемонстрированными экспериментально, являются увеличение синтеза коллагена в миокарде и развитие концентрической гипертрофии левого желудочка [308].

Результаты проведенного исследования Пчелиным И.Ю. и соавт. [309]. свидетельствуют о том, что повышение сывороточного уровня ИЛ-6 является распространенным явлением среди пациентов с ранними стадиями ДБП. Концентрация этого цитокина в сыворотке крови обследованных пациентов варьировала в широких пределах. У отдельных лиц наблюдалось повышение уровня ИЛ-6 в десятки раз по сравнению с референсными значениями, причем эти изменения в большинстве случаев не могли получить удовлетворительного объяснения с клинической точки зрения (в исследование не включались пациенты, имеющие активные очаги инфекции и воспалительные заболевания в фазе обострения). Вполне вероятно, что существенное влияние на вариабельность сывороточной концентрации ИЛ-6 мог оказывать полиморфизм гена данного цитокина, поскольку в литературе описаны варианты этого гена, ассоциированные с повы-

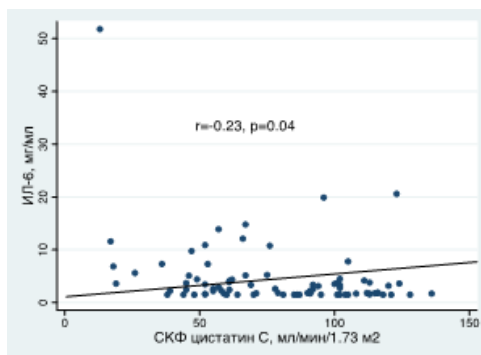


Рисунок 16 – Корреляция между ИЛ-6 и СКФ цистатин С

шением экспрессии ИЛ-6 [310, 311]. В исследовании было показано, что возраст, пол, индекс массы тела и продолжительность сахарного диабета (анамнестически) не оказывают существенного влияния на сывороточную концентрацию ИЛ-6. Также не было выявлено взаимосвязи данного показателя со степенью компенсации сахарного диабета, хотя экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в условиях гипергликемии продукция ИЛ-6 моноцитами увеличивается [312]. Терапия инсулином, бигуанидами, производными сульфонилмочевины и ингибиторами АПФ не была ассоциирована со снижением уровня ИЛ-6, однако для объективной оценки соответствующих влияний необходимо проведение целенаправленных проспективных исследований. В исследовании было также показано, что сывороточная концентрация ИЛ-6 имела слабую отрицательную корреляционную связь с расчетной СКФ. У обследованных пациентов не наблюдалось также какой-либо зависимости между уровнем ИЛ-6 и экскрецией белка с мочой. Несмотря на наличие экспериментальных данных о том, что повышенная продукция ИЛ-6 при ДБП ассоциирована с истончением базальной мембраны и развитием протеинурии [313], соответствующая взаимосвязь не всегда подтверждалась в клинических исследованиях [314-316]. Не исключено, что противоречивость результатов, полученных разными авторами, связана с полиморбидностью, характерной для пациентов с ДБП.

Как отмечалось в предыдущей главе, мы не нашли подтверждения способности ИЛ-6 предсказывать атеросклероз ($AUC=0.64$). Тем не менее пациенты с СД и ХБП имели достоверно более высокие

уровни ИЛ-6, по сравнению со здоровыми лицами (6,78 мг/мл против 4,69 мг/мл, $p=0,02$). Также мы выявили слабую, но достоверную корреляцию ИЛ-6 и СКФ, рассчитанной по цистатину С (рисунок 16).

Таким образом, суммируя данные литературы и наши результаты, у значительной части пациентов с ДБП наблюдается повышение продукции ИЛ-6, который способен оказывать влияние на все компоненты кардиоренального синдрома. До настоящего времени не определены показания к проведению исследования сыворотки крови на содержание ИЛ-6 и не вполне ясны клинико-лабораторные особенности заболевания, ассоциированные с выраженным системным воспалением. По нашим данным, сывороточная концентрация ИЛ-6 имеет слабую отрицательную корреляционную связь с расчетной СКФ по цистатину С. Дальнейшие исследования, направленные на разработку диагностических и терапевтических стратегий, учитывающих выраженность системного воспаления, должны привести к улучшению результатов лечения пациентов с ДБП.

С-реактивный белок

В мировой литературе, посвященной проблеме кардиоваскулярных нарушений у пациентов с ХБП, а особенно с терминальной стадией, получающих заместительную почечную терапию, основное внимание уделяется ИБС, нарушениям сердечного ритма, поражению клапанов сердца, перикардитам, артериальной гипертензии, нарушениям диастолической и систолической функции левого желудочка, гипертрофии левого желудочка сердца [12]. Известно, что в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у данной группы пациентов большое значение имеет нарушение функции эндотелия [5]. В соответствии с современными представлениями эндотелиальная дисфункция – это патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение продукции эндотелиальных факторов, при котором эндотелий не в состоянии обеспечить гемореологический баланс крови, приводящее к нарушению функций и органов и систем [317].

Кроме этого, активация системного воспаления также оказывает отрицательное влияние на клиническое течение и прогноз обеих

патологий. На сегодняшний день усиленно ведут исследования по оценке провоспалительного статуса и иммунной системы у пациентов с хронической патологией сердца и почек. Особое внимание привлекает изучение значимости ряда провоспалительных цитокинов, в том числе и белков острой фазы – СРБ [318].

Значение СРБ как отрицательного фактора прогноза исследовали с 1990-х годов. Результаты проведенных исследований доказали, что рост показателя СРБ независимо и достоверно связан с риском возникновения кардиоваскулярных событий как у здоровых людей, так и у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, а также с риском летальности от общих причин и других кардиальных осложнений. Данные, полученные Фрамингемским исследованием, свидетельствуют, что содержание высокочувствительного СРБ <1 мг/л, $1-3$ мг/л и >3 мг/л следует трактовать как низкий, умеренный и высокий риск возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых событий [319].

В работе А.А. Насыбуллина и соавт, в которой изучались маркеры воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической болезнью почек [320] было показано достоверное увеличение уровня СРБ у пациентов с ХСН в ассоциации с ХБП по сравнению с группой без патологии почек.

Среди наших пациентов уровень СРБ был достоверно выше среди лиц с СД $4,6$ мг/л против $2,3$ мг/л группы контроля ($p=0.01$) и возрастал со снижением СКФ (p trend 0.03) (рисунок 17, 18).

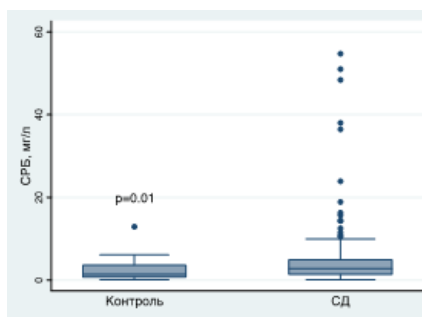


Рисунок 17 – Уровень СРБ у пациентов с СД и группы контроля

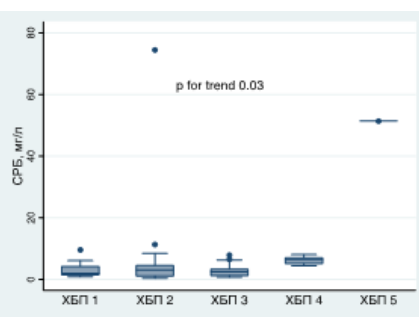


Рисунок 18 – Уровень СРБ у пациентов с СД в зависимости от стадии ХБП

Суммируя вышеизложенное, уровень СРБ достоверно повышается у пациентов с кардиоренальной патологией, отражая течение данных заболеваний, что может служить прогностическим маркером риска коронарных, а также ренальных событий поэтому вероятно, что данные показатели в дополнение к клиническим проявлениям ХСН и ХБП целесообразно определять в качестве маркеров воспаления у пациентов с КРС.

Цистатин С, NT-proBNP, тропонин I и hs-СРБ

В 10-летнем исследовании, где наблюдали 1135 пациентов (средний возраст 71 год), 315 из которых за это время умерли от коронарных и сосудистых событий. Как оказалось, каждый из указанных маркеров был достоверным предиктором неблагоприятного исхода. А если одновременно повышены любые два из четырех маркеров, то риск сердечно-сосудистой смертности возрастал в 3 раза, по сравнению с таковым для одного маркера. Если были повышены три риск возрастал более, чем в семь раз, а если сразу четыре – более, чем в 16 раз. [321].

При проспективном наблюдении (в течение 151 дня) 203 пациентов, поступивших с ОКС, наряду с уровнями цистатина С измеряли уровни сTnI, hs-СРБ, показатели СКФ (по формуле MDRD). Согласно уровням цистатина С всех пациентов разделили на группы (выше или ниже 0,95 мг/л цистатина С). Оказалось, что 90 пациентов (44,3%) имели цистатин С $\leq 0,95$ мг/л и 113 (55,7%) – $> 0,95$ мг/л. В группе с высоким цистатином С встречались более частые неблагоприятные исходы: 1) СН – 51,3% против 13,3% в группе с низким цистатином С, и 2) внутрибольничная смертность – 22,0% против 5,6%. После поправок на возраст, фракцию выброса, уровни тропонина I и hs-СРБ, цистатин С, как оказалось, был наиболее сильным и независимым предиктором кардиоваскулярных событий. При этом у пациентов с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и с уровнями цистатина С $> 0,95$ мг/л риск сердечно-сосудистых осложнений был выше, чем у пациентов с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и цистатином С $< 0,95$ мг/л, что может быть клинически полезным для стратификации рисков при госпитализации, особенно у пациентов с нормальной СКФ [322].

Показательны результаты сравнения диагностической эффективности цистатина С, креатинина, hs-СРБ, NT-proBNP при наблюдении в течение 12 месяцев 160 пациентов, поступивших с острым коронарным синдромом (возраст 60 ± 10 лет). За время наблюдения у 42 пациентов (26%) имели место неблагоприятные исходы (кардиальная смерть, нефатальные ИМ, сердечные приступы). Цистатин С оказался наиболее сильным предиктором указанных событий [323].

Итак, цистатин С – это не только высокочувствительный и точный индикатор скорости клубочковой фильтрации, способный диагностировать ранние стадии ренальной дисфункции, но и высокоэффективный прогностический маркер сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее клинически значимый для стратификации коронарных рисков при сочетанном применении с NT-proBNP, тропонинами и hs-СРБ.

Инсулиноподобный фактор роста-1

Исследование СТГ и ИФР в патогенезе СД и его осложнений начались еще в 70-е годы, когда была опубликована гипотеза о роли СТГ в поражении микроциркуляторного русла [324, 325]. В пользу этой гипотезы свидетельствовали наблюдения о положительном влиянии гипопизэктомии и облучения гипофиза на течение пролиферативной диабетической ретинопатии [326].

На сегодняшний момент роль системы «гормон роста-инсулиноподобный фактор роста-1» (ГР-ИФР-1) в патогенезе СД и его осложнений получила теоретическое и экспериментальное обоснование. И тем не менее, имеющиеся данные относительно взаимосвязи ИФР-1 и смертности противоречивы. В одних исследованиях, низкий уровень ИФР-1 ассоциировался с повышенным риском застойной сердечной недостаточности [327] и ИБС [328], а высокий уровень ИФР-1 был связан с риском онкологических заболеваний [329] и более высокой смертностью среди этих пациентов [330, 331]. В исследовании FINISH [332] не было выявлено никакой взаимосвязи между низкой концентрацией ИФР-1 и смертностью от всех причин среди пожилых пациентов, но в то же самое время в этом исследовании низкий уровень ИФР-1 был независимо связан с повышенным риском ИБС у пожилых людей [333].

Известно несколько работ, в которых изучали связь низкого уровня ИФР-1 с выживаемостью при ХБП 5 стадии. Два исследования показали, что у умерших пациентов, находящихся на гемодиализе, уровни ИФР-1 были достоверно ниже, чем у выживших [334, 335]. Однако, возникает несколько вопросов, связанных с возможным сочетанным воздействием ряда сопутствующих состояний (саркопения [336, 337], остеопороз [338], ССЗ), каждый из которых является негативным фактором, связанным с риском смертности у этой категории пациентов.

Известно, что система ГР-ИФР-1 может быть частью патогенеза ДБП, как поддерживая состояние гипергликемии, так и действуя на местном, внутрипочечном уровне. Почка является местом активного синтеза ИФР-1 [339, 340], кроме того, он поступает в ткань почек из циркуляции [341]. ИФР-1 может способствовать нарастанию веса почек на ранней стадии ДБП. Исследования на крысах [342, 343] показали, что увеличению размеров почек предшествует временное повышение содержания ИФР-1 и связывания его тканями, повышение мРНК ИФРСБ-1 в собирательной системе, корковом и медуллярном слое почек. Инсулинотерапия нивелировала все изменения, кроме мРНК ИФРСБ-1, которая оставалась повышенной. Есть и другие свидетельства возможного патогенетического участия ИФР-1 в развитии ДБП: ИФР-1 может оказывать митогенный эффект на мезангиальные и гладкомышечные клетки сосудов [344], способствовать дезорганизации синтеза гликозаминогликанов (в частности, снижению уровня гепрансульфата при ДБП сопутствовало снижение ИФР-1) [345]. ИФР-1 повышает скорость гломерулярной фильтрации и экскреции альбумина, он снижает тонус приносящей артериолы клубочков и повышает их проницаемость для крупных молекул [346]. При состояниях, сопровождающихся повышенной экскрецией белка (акромегалия, беременность, высокобелковая диета), содержание ИФР-1 в почках повышено, а введение аналогов соматостатина снижает микроальбуминурию при акромегалии [347]. ИФР-1 может способствовать накоплению 4-го типа коллагена и, соответственно, гломерулосклерозу [348].

Работ по изучению связи концентрации ИФР-1 у пациентов с СД и ХБП немного. При этом однозначного ответа в этих работах не по-

лучено. Так, в ряде работ выявлено повышение экскреции ИФР-1 у пациентов с СД 1 типа с ДБП по сравнению с пациентами с СД без ДБП и здоровой группой контроля [349, 350]. В других работах, не найдено корреляции между содержанием ИФР-1 в сыворотке и поражением почек [351, 352]. Считается, что связь между уровнем ИФР-1 в циркуляции и поражением почек не может быть явной из-за большого количества факторов, регулирующих его биодоступность, и из-за того, что почки сами вырабатывают ИФР-1, действующий пара- и аутокринно. Большую патогенетическую роль играет, вероятно, и интракренальный уровень ИФР-1.

В 2018 году мы провели небольшое исследование целью которого была оценка возможной ассоциации между ИФР-1 и параметрами почечной функции у пациентов с СД 1 и 2 типа с ХБП. В исследовании приняли участие 102 пациента обоих полов в возрасте от 25 до 80 лет (средний возраст 56.67 ± 0.81 лет) и 68 практически здоровых лиц той же возрастной категории. Оказалось, что пациенты с ХБП имели достоверно более высокие уровни ИФР-1 по сравнению с лицами без ХБП (137.1 (85; 165.1) против 98 (75; 157.5) нг/мл, соответственно). При этом уровень ИФР-1 возрастал со снижением СКФ (рисунок 19).

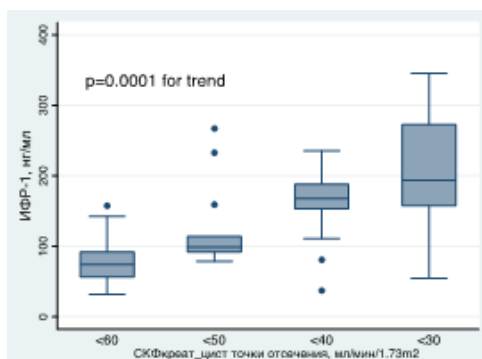


Рисунок 19 – Уровни ИФР-1 в зависимости от уровня СКФ у пациентов с СД

Множественный логистический регрессионный анализ в качестве предикторов снижения СКФ определил ИФР-1 (1.025; 95% CI 1.002-1.048, $p=0.033$) и цистатин С. В этой работе мы также определили корреляционную связь между ИФР-1 и толщиной КИМ ($r=0.31$, $p<0.05$). Достоверная ассоциация между ИФР-1 и толщиной КИМ

была подтверждена и логистической регрессией. Однако ROC-анализ, в котором мы попытались определить достоверные предикторы атеросклероза у пациентов с СД, показал диагностическую значимость только цистатина С.

Исходя из имеющихся данных, вовлеченность системы «гипоталамус-гипофиз-ростовые факторы» в патогенез ДБП наряду с другими факторами несомненна, но полностью прояснить характер изменений в системе «СТГ-ИФР» при ДБП, взаимосвязь их между собой и другими звеньями патогенеза еще предстоит в будущем.

Возрастной дефицит гормона роста у взрослых людей ассоциирован с множеством структурных и метаболических нарушений, наиболее известными и важными из которых являются снижение мышечной массы тела и минеральной плотности костной ткани. Характерно также формирование абдоминального ожирения и изменение липидного профиля с повышением уровня чрезвычайно атерогенных липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

ГР является одним из основных регуляторов процессов метаболизма, оказывая как прямой эффект на различные ткани и органы, так и опосредованный, с помощью периферического «посредника» – ИФР-1. Последний представляет собой пептидный гормон, который по строению напоминает инсулин и активно участвует в анаболических реакциях в соединительной ткани, мышцах и сердце. До 80% циркулирующего ИФР-1 связано с ИФР-связывающим протеином – ИФРСР-3. Основное количество ИФР-1 синтезируется в клетках печени под действием ГР. Однако существуют и другие виды клеток, вырабатывающие ИФР-1 и имеющие к нему рецепторы, в частности кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и эндотелиоциты. Количество рецепторов к ИФР-1 в эндотелии сосудов больше, чем рецепторов к инсулину.

Сходство в строении инсулина и ИФР-1 указывает на возможность похожих функций. Влияние инсулина на процессы ремоделирования в сердечно-сосудистой системе, вероятно, происходит или посредством прямого действия на рецепторы ИФР-1 в эндотелиоцитах, или опосредованно, за счет стимуляции синтеза ИФР-1. Но, в отличие от инсулина, который не образуется в тканях сердечно-сосудистой системы, локальная секреция ИФР-1 в кардиомиоцитах происходит за

счет синтеза в самих этих клетках посредством аутокринного или паракринного механизмов. Эти механизмы не вполне ясны. В исследованиях *in vitro* введение ИФР-1 трансгенным мышам вызывало пролиферацию гладкомышечных клеток и ингибирование апоптоза, что вызывало стабилизацию атеросклеротической бляшки. Появились данные, что ИФР-1 снижает пролиферацию гладкомышечных клеток в интактном эндотелии, но стимулирует в поврежденном. Более того, ИФР-1 участвует в синтезе монооксида азота (NO) в клетках эндотелия, вызывая дополнительную вазодилатацию артерий. При этом происходит снижение концентрации свободных жирных кислот (СЖК) и повышение чувствительности к собственному инсулину. В свою очередь, высокий уровень инсулина снижает выработку ИФР-1 в печени и других тканях в качестве компенсаторного механизма, который реализуется через снижение синтеза белков-переносчиков этого гормона – ИФРСР. Таким образом, представляется вероятным, что многие атеросклеротические и пролиферативные изменения в артериях происходят через «посредничество» ИФР-1.

Участие ИФР-1 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний впервые замечено при изучении причин смерти пациентов с заболеваниями гипопиза. Эпидемиологические исследования показали, что при длительном дефиците ИФР-1 у лиц с соматотропной недостаточностью сердечно-сосудистая смертность в 2 раза выше, чем в общей популяции [353]. В небольших пилотных исследованиях с участием пациентов, имеющих врожденный дефицит гормона роста по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) толщина стенки левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) постепенно регрессировали уже в молодом возрасте, что приводило к снижению общей массы миокарда ЛЖ и ХСН. Длительная гиперсекреция ИФР-1, наблюдаемая у пациентов с акромегалией, лежит в основе формирования концентрической гипертрофии миокарда и увеличения общей массы сердца. По закону Лапласа постепенно снижаются сократительные возможности сердечной мышцы и развивается дилатация всех камер сердца, что также неизбежно приводит к ХСН. Кроме того, у пациентов с гиперсекрецией гормона роста в 4–5 раз чаще развивается АГ и дислипидемия в сравнении с общей популяцией, что ускоряет развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

В последнее десятилетие появились исследования, посвященные изучению роли ГР и ИФР-1 в развитии коронарного атеросклероза у пациентов без заболеваний гипофиза. Первое клиническое исследование с участием 218 человек, в котором выявлено достоверное снижение уровня ИФР-1 у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, проведено в 1997 г. [354]. Обратная пропорциональная связь ИФР-1 с риском развития ИБС и ее осложнений, включая сердечно-сосудистую смертность, а также мозговым инсультом обнаружена и в других, более поздних исследованиях [355]. Низкий уровень ИФР-1 коррелирует с длиной интервала QT независимо от ЧСС, что свидетельствует о его влиянии на процессы реполяризации в миокарде и вероятность развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма [356]. Но есть и прямо противоположные данные: у лиц с высоким уровнем ИФР-1 достоверно чаще развивается ИБС [357].

В 2010 г. японскими учеными опубликованы результаты генетической экспертизы исследования «случай-контроль» с участием 320 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и 307 здоровых добровольцев: были найдены участки генов ИФР-1, которые достоверно различались в группах [358]. В этом исследовании продемонстрировано, что специфические нуклеотидные последовательности гена ИРФ-1 могут быть использованы как генетические маркеры высокого риска развития инфаркта миокарда.

Возрастное развитие эндогенного дефицита ГР и снижение концентрации ИРФ-1 может играть ключевую роль в развитии дисбаланса между гормональными и метаболическими нарушениями, что ведет к инициации процессов атеросклероза. Предположение основывается на том, что у пациентов с хроническим нарушением секреции ГР более высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность от кардиальных причин [359]. В ряде пилотных исследований доказано, что введение экзогенного ГР у пациентов с тяжелыми стадиями ХСН (в том числе у пациентов с дилатационной кардиомиопатией) может улучшить структурные изменения миокарда и уменьшить функциональный класс ХСН [360]. В Европе и США последние 10–15 лет ГР успешно применяется для коррекции терминальной стадии ХСН у пациентов с синдромом иммунодефицита. Появились единичные данные, что резистентность к ГР ассоциируется с изменением толщины

комплекса «интима-медиа» сосудистой стенки при ожирении [361].

Снижение пика секреции ГР, связанное со старением, приводит к снижению сывороточного уровня ИФР-1. На эти механизмы оказывают влияние половые гормоны и ожирение, а также изменение секреции гипоталамических нейропептидов и нейротрансмиттеров, повышение секреции соматостатина. Нарушается проведение внутриклеточного сигнала, и поэтому дефицит ГР не может быть компенсирован несмотря на то, что снижение соотношения ГР/ИФР-1 сопровождается повышением количества их рецепторов в кардиомиоцитах. Таким образом, дефицит ГР/ИФР-1 приводит к развитию физиологических возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, таких как снижение количества кардиомиоцитов, фиброз и накопление коллагена, снижение синтеза белков, в том числе сократительных актина и миозина [362].

В 2012 г. в США, в Бостоне закончено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого было определить эффекты ГР на строение тела и маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин с абдоминальным ожирением. 79 женщин в предменопаузе в течение 6 месяцев получали терапию ГР в дозе $1,7 \pm 0,1$ мг/день. Стандартное отклонение от среднего (повышение) ИФР-1 составило от $-1,7 \pm 0,08$ до $-0,1 \pm 0,3$ (SDS). Результаты показали, что терапия ГР снижала количество общего абдоминального и висцерального жира, оцененного с помощью МСКТ, при этом повышалась тощаковая масса тела, улучшался липидный профиль: уменьшалась концентрация апоВ и соотношение апоВ/ЛПНП в сравнении с группой плацебо [363]. С другой стороны, в какой мере ожирение, один из основных факторов сердечно-сосудистого риска, влияет на общую и коронарную смертность у пациентов с ИБС, проанализировано в системном обзоре 40 исследований с включением 250 000 пациентов [364]. Общее время наблюдения составило 3,8 лет. Обнаружено, что лица с избыточным весом и ожирением 1–2 степени имеют более низкий риск как общей, так и сердечно-сосудистой смертности в сравнении с нормальным и низким весом. Игрют ли ГР и ИФР-1 защитную роль в отношении сердца у этих пациентов – не известно.

В работах, посвященных изучению роли ИФР-1 в ХСН, встречаются противоречивые данные: так у нелеченых пациентов с ХСН было

выявлено значительное повышение уровня гормона роста [365-366]. При достижении стабилизации состояния на фоне проводимой терапии по поводу ХСН, наблюдается снижение секреции гормона роста и/или ИФР-1 [367-368]. Однако, у части пациентов с ХСН уровень гормона роста сохраняется повышенным и при стабилизации состояния, сопровождаясь одновременным снижением уровня ИФР-1, что может свидетельствовать о развитии состояния резистентности к гормону роста и является прогностически неблагоприятным фактором течения заболевания [369, 370]. С другой стороны, низконормальный уровень ИФР-1 сопряжен с риском развития острого инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, атеросклеротического поражения коронарных и каротидных артерий и инсульта [371, 372]. При проспективном наблюдении за пациентами было выявлено, что развитие признаков ХСН ассоциировано с низким уровнем ИФР-1 [373]. Вместе с тем, низкое соотношение $\log$ ИФР-1 к гормону роста сопряжено с увеличением смертности от кардиальных причин [374]. Напротив, в ряде исследований было продемонстрировано, что повышенный уровень ИФР-1 сопровождается снижением риска развития ХСН у пожилых пациентов [375].

Полученные результаты свидетельствуют о существовании многочисленных сложных взаимодействий между ИРФ-1 и патогенезом ССЗ и ДБП. Не подвергается сомнению факт, о наличии рецепторов к ГР и ИФР-1 в миокарде и эндотелии сосудов, что ведет к прямому действию ростовых факторов на сердечно-сосудистую систему. К тому же не стоит забывать и о СД, который сам по себе является мощным фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий.

По данным литературы и нашим данным, ГР и ИРФ-1 могут рассматриваться как серьезные индивидуальные индикаторы риска и прогноза кардиоренального синдрома, а также служить помощниками в оптимизации ее лечения у конкретного пациента.

Новые подходы в диагностике диабетической болезни почек

Общепринято, что предиктором развития поздних стадий ДБП считается микроальбуминурия, поэтому пациентам с микроальбуминурией назначают превентивную терапию блокаторами РААС для предотвращения развития ренальной дисфункции (снижения СКФ <60 мл/мин/ $1,73$ м²). Однако мета-анализ результатов 33 крупномасштабных клинических испытаний, включавших 77 групп пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа и ранними стадиями ДБП, показал, что подавление микроальбуминурии не предотвращало падения СКФ. Действительно, в проспективных наблюдениях было обнаружено, что в течение первого года при антигипертензивной терапии ингибиторами РААС соотношения альбумин/креатинин действительно снижались: у нормотензивных пациентов с СД 2 типа на $10,5 \pm 5,4\%$, у гипертензивных пациентов с СД 2 типа на ранних стадиях ДБП на $18,4 \pm 6,2\%$, а у гипертензивных пациентов с СД 2 типа на поздних стадиях ДБП на $20,8 \pm 5,5\%$. Однако при этом ежегодное снижение СКФ (дельта СКФ) составляло $1,6 \pm 0,5$ мл/мин/ $1,73$ м², $2,1 \pm 0,3$ мл/мин/ $1,73$ м² и $9,2 \pm 1,1$ мл/мин/ $1,73$ м², соответственно.

Таким образом, снижение соотношения альбумин/креатинин при антигипертензивной терапии не предсказывало последующего замедления падения СКФ. По мнению авторов этого мета-анализа: «оценка эффективности ренопротективной антигипертензивной терапии должна базироваться не только на альбуминурии, но и на СКФ» [376].

В другом исследовании в течение 4,5 лет наблюдали 784 гипертензивных пациента с высоким риском ССЗ, получавших ингибитор ангиотензинпревращающего фермента телмисартан и/или блокатор ангиотензинового рецептора рамиприл. Как оказалось, данная терапия хотя и снижала протеинурию, но не предотвращала падения ренальных функций, которые оценивались согласно удвоению креатинина, диализу, смертности [377].

При использовании как креатинина, так и экзогенных маркеров гиперфилтрация обнаруживалась примерно у 50% пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа [378-380].

В других исследованиях было обнаружено, что доля лиц с СД 2 типа, имеющих гиперфилтрацию, может составлять 0% [381, 382], 6% [383], 35% и 45% [384], и даже 62% [385]. Основные факторы, которые приводят к такой вариабельности результатов исследований, разные: возраст пациентов, степень гликемического контроля, длительность заболевания, методы определения СКФ [386]. Более того, начало развития СД 2 типа происходит, как правило, за несколько лет до постановки диагноза. Таким образом, точно установить была ли у пациента с текущей нормофилтрацией предшествовавшая гиперфилтрация, весьма затруднительно. Не исключено, что действительный риск гиперфилтрации при СД 2 типа выше, чем устанавливаемый в исследованиях [387].

Наиболее точное определение СКФ при СД 2 типа – цистатина С. Так, для дискриминации между СД 2 типа с нормальной СКФ (>80 мл/мин/ $1,73$ м²) и сниженной СКФ (<80 мл/мин/ $1,73$ м²) диагностическая точность цистатина С составляла 90%, креатинина – 77%. При пограничном уровне цистатина С (0,93 мг/л) количество ложноположительных результатов – 7,7%, ложноотрицательных – 1,9%. В то время как при пограничном уровне креатинина (87,5 мкмоль/л) количество ложноположительных результатов – 5,8%, а ложноотрицательных – 17,0% [388]. Получается, что при ренальных патологиях исходная гломерулярная гиперфилтрация может быть связана с более тяжелым ухудшением почечных функций, чем нормофилтрации.

Альбуминурия как предиктор диабетической болезни почек

В недавних широкомасштабных исследованиях показано, что большинство (52%) микроальбуминурических пациентов с СД 1 типа на самом деле имеют динамический процесс, который был назван «неустойчивой микроальбуминурией» (intermittent microalbuminuria) [389], при котором, как показало шестилетнее наблюдение, спонтанная ремиссия к нормоальбуминурии происходит приблизительно в 50% случаев [390]. В целом, риск ремиссии к нормоальбуминурии перевешивает риск прогрессирования к протеинурии [391-393]. Таким образом, микроальбуминурия не обязательно ведет к протеинурии и

поздним стадиям ХБП. Более того, прогрессирование к тяжелой ДБП также может происходить без протеинурии.

При СД 2 типа снижение СКФ может начинаться до микроальбуминурии. Исследования с точным измерением СКФ (радиоактивно меченые экзогенные маркеры) показали, что 25% пациентов с СД 2 типа и нормоальбуминурией прогрессируют до ХБН третьей стадии [394]. В большом исследовании (клиренс иоталамата в моче) было обнаружено, что при СД 2 типа на начальной стадии ДБП ранее снижение СКФ происходило у 32% пациентов с нормальным исходным соотношением альбумин/креатинин в моче, у 42% – с микроальбуминурией и у 72% – с макроальбуминурией. А развитие терминальной стадии ХБП в течение 10 лет имело место у 41% пациента с ранним снижением СКФ и у 15% пациентов вообще без такового. Получается, что ранее снижение СКФ часто происходит до начала микроальбуминурии, а ухудшение ренальной функции, предсказывающее терминальную стадию, зависит от прогрессирования к макроальбуминурии [395].

В целом, у 24% лиц с СД 1 типа и у 20% лиц с СД 2 типа ХБП развивается до третьей стадии (СКФ <60 мл/мин/1,7 м²) без микроальбуминурии и макроальбуминурии. Авторы обзорной статьи, в которой это утверждается, считают, что отсутствие согласованности между значениями суточной экскреции альбумина и СКФ делают необходимым поиск новых маркеров, которые выявляли бы лиц с диабетом, имеющих риск снижения СКФ независимо от прогрессирующего повышения альбумина в моче. Поэтому уровень альбумина в моче и СКФ должны измеряться вместе, как независимые друг от друга и взаимно незаменимые маркеры ДБП [396].

Гиперфльтрация и диабетическая болезнь почек

Впервые связь между уровнем исходной гиперфльтрации, последующим повышением микроальбумина в моче и падением СКФ была обнаружена в 1984 и 1986 годах. [397, 398]. В недавнем восьмилетнем наблюдении было обнаружено, что у пациентов с артериальной гипертензией 1 стадии величина СКФ является сильным и независимым предиктором альбуминурии. При этом, у пациентов

с исходной гиперфилтацией развитие этой патологии происходит наиболее часто и наиболее быстро, риск развития микроальбуминурии при гиперфилтации составлял 4,0 [399]. Затем в исследовании, в котором в течение 18 лет наблюдали когорту из 423 лиц, у которых СД 1 типа был диагностирован еще в детстве, было показано, что гиперфилтация была сильным фактором риска развития умеренной ренальной дисфункции, но не ДБП, с соотношением альбумин/креатинин >200 мкг/мин [400].

При наблюдении в течение 5 лет 32 пациентов с СД 2 типа и нормофилтацией и 13 пациентов с гиперфилтацией было показано, что при гиперфилтации дельта СКФ составила 7,3 мл/мин, что было в 3 раза выше, чем у пациентов с нормофилтацией. Расчеты с необходимыми поправками показали, что исходная гиперфилтация, но не повышенные уровни HbA1c и кровяного давления, предсказывали более высокие значения дельта СКФ [401].

Весьма показательно недавнее исследование, выявившее, что гиперфилтация – это действительно сильный и независимый, не только маркер, но и фактор риска ускоренной утраты ренальных функций и прогрессирования ДБП при СД 2 типа [402]. Из 600 пациентов с СД 2 типа 15% исходно имели гиперфилтацию (СКФ >120 мл/мин/1,73 м², клиренс иогексола) и альбуминурию (<200 мкг/мин). В течение четырех лет наблюдения у всех пациентов с гиперфилтацией дельта СКФ составляла в среднем на 3,37 мл/мин/1,73 м² в год, т.е. в четыре раза больше, чем дельта СКФ в общей популяции. Более того, у пациентов с исходной гиперфилтацией к шестому месяцу наблюдения СКФ снижалась в 13 раз быстрее, чем у пациентов с исходной нормофилтацией. После фазы такого крутого падения СКФ, ее дальнейшее снижение замедлилось и соответствовало таковому для пациентов с исходной нормофилтацией и было сходным в обеих группах. В группе с гиперфилтацией риск развития микроальбуминурии составлял 23,4%, в группе с нормофилтацией – 10,6%. Эффективность терапии, направленной на снижение гипергликемии и гипертензии, в разных группах так же была весьма разной. После 6 месяцев указанной терапии, у пациентов с исходной гиперфилтацией, дельта СКФ составляла 4,19 мл/мин/1,73 м² в год, у пациентов с нормофилтацией – 3,23 мл/мин/1,73 м² в год. Существенно, что

терапия гипергликемии и гипертензии в группе с гиперфилтацией была менее эффективна, чем в группе с нормофилтацией, хотя все лечебные мероприятия в обеих группах были одинаковы [403].

В общем, имеющиеся в настоящее время данные позволяют полагать, что: а) при исходной гиперфилтации падение СКФ при развитии ДБП происходит более резко, чем при исходной нормофилтации; б) после начала терапии инсулином гиперфилтация быстро снижается.

В целом клубочковая гиперфилтация повышает риск развития последующих ренальных нарушений. Все это позволяет считать, что гиперфилтация – сильный предиктор быстрого снижения СКФ.

В связи с этим возникают вопросы: что такое гиперфилтация: физиологически нейтральный маркер, прогнозирующий быстрое прогрессирование ХПН, или патогенетический фактор ДБП?

Механизмы гиперфилтации

Механизмы развития гиперфилтации могут включать гиперфилтацию на уровне одиночных нефронов, на уровне всей почки, и на уровне оставшейся функционирующей части почки после снижения активности ее поврежденной части [404]. Ранние исследования, проведенные в начале восьмидесятых годов на лабораторных животных, показали, что скорее гемодинамические, а не метаболические нарушения, приводят к диабетической гломерунефропатии [405, 406].

Гиперфилтация на уровне одиночных нефронов и на уровне всей почки. Полагается, что на ранних стадиях ДБП гиперфилтация на уровне всей почки отражает генерализованное повышение филтации в одиночных нефронах. На поздних стадиях деградация всё большего количества нефронов ведет к гиперфилтации части нефронов, оставшихся еще не поврежденными [407]. На лабораторных животных показано, что снижение потребления белков задерживает развитие ДБП и снижает гиперфилтацию на уровне одиночных нефронов [408].

У пациентов с СД 1 типа и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² снижение белков в диете от 1,0–1,1 до 0,6–0,7 г/кг снижало дельту СКФ от 6–10 мл/

мин/1,73 м² до <2 мл/мин/1,73 м² [409, 410]. Все это согласуется с тем, что гиперфльтрация на уровне одиночных нефронов связана с последующим падением СКФ на уровне всей почки. Действительно, исследования на животных показали, что прогрессирование ренальной патологии связано с компенсаторным повышением СКФ в одиночных нефронах и с повышением гидростатического давления в клубочковых капиллярах [411].

Позднее, однако, было высказано предположение, что «концепция единственного патогенетического фактора» недостаточна для того, чтобы объяснить сначала инициацию гиперфльтрации, а потом резкое падение ренальной функции. Скорее всего такой механизм вызывается множественными факторами, в связи с чем была сформулирована так называемая многоударная (multi-HIT) гипотеза гиперфльтрации. Такими факторами могут быть: а) пожилой возраст, б) ожирение, в) генетическая предрасположенность, г) диабет, д) гипертензия, е) снижение количества нефронов, ж) высокий уровень экскреции альбумина с мочой и др. [412, 413].

Гиперфльтрация и повышенный сердечный выброс при ожирении. Такой выброс – это адаптивный механизм, направленный на обеспечение адекватной гломерулярной перфузии при повышенной массе тела [414]. При этом количество нефронов остается тем же и при повышении веса отнюдь не возрастает. Таким образом, повышенный сердечный выброс повышает кровоток через нефроны, что ведет к повышению внутрикапиллярного гломерулярного давления и, в итоге, к гиперфльтрации и затем к падению СКФ [415].

Гиперфльтрация и нарушения периферических сосудов. Недавно показано, что гиперфльтрация связана с низкой ригидностью артерий (low arterial stiffness) и дисфункцией эндотелия. Поэтому предполагается, что «состояние гиперфльтрации отражает, как микроваскулярные, так и макроваскулярные функциональные изменения» [416].

Гиперфльтрация и гормоны. На гиперфльтрацию могут влиять многие гормональные факторы, в частности: предсердный натрийуретический пептид, релаксирующий фактор, связанный с эндотелием (endothelial-derived relaxing factor), простагландины, тромбоксаны, кинины, циклооксигеназа-2, протеинкиназа C-b [417-419].

Оксидативный стресс стимулирует гиперфилтрацию. При ожирении, при метаболическом синдроме, при СД может происходить оксидативный стресс, повреждающий структуру ренальных белков и липидов [420, 421], в частности, ангиотензиновых рецепторов [422], что может приводить к гиперфилтрации. Окисленный ЛПНП, обычно обнаруживаемый при ожирении и при ХБП, как оказалось, стимулирует синтез ангиотензина II, что, затем, повышает синтез трансформирующего фактора роста- β и ингибитора активатора плазминогена-1, что, в итоге, способствует прогрессированию гломерулярного фиброза [423, 424].

Воспаление и гиперфилтрация. Показано, что с ренальными повреждениями и, в частности, с гиперфилтрацией связаны повышенные уровни высокочувствительного С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов и циркулирующих свободных жирных кислот [425].

Гиперфилтрация и ренин-альдостерон-ангиотензиновая система. Действительно, при ожирении и СД активация РААС связана с гиперфилтрацией и прогрессированием ренальных повреждений [158]. Весьма принципиально, что при ожирении повышенная активность РААС ведет к повышению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, что затем вызывает повышение кровяного давления и развитие гиперфилтрации [426].

Факторы, снижающие гиперфилтрацию

Гликемический контроль: влияние на СКФ и альбуминурию.

При СД 2 типа интенсивный гликемический контроль снижает риск микроальбуминурии, но, как неожиданно оказалось, не оказывает терапевтического действия на прогрессирование СКФ [427–429]. В другом исследовании было показано, что при СД 2 типа интенсивный контроль гликемии в течение 10 лет не оказывал положительного влияния на альбуминурию и сывороточный креатинин [430]. Росиглитазон (Rosiglitazone) – препарат, повышающий чувствительность к инсулину, также снижает и тяжесть эндотелиальной дисфункции. Показано, что этот препарат у пациентов с ранним СД 2 типа снижает гиперфилтрацию, улучшает биодоступность NO и снижает нарушения в органах, обычно поражаемых при СД 2 типа и микроальбуминурии [431].

Недавно на лабораторных животных было обнаружено, что введение проинсулинового С-пептида снижало гиперфильтрацию на 24% и, при этом, без изменения гликемического контроля [432].

Антигипертензивная терапия замедляет падение СКФ. Антигипертензивная терапия с помощью ингибиторов РААС замедляет скорость падения СКФ, прекращение такой терапии возвращает падение СКФ к уровню, который был до ее начала [433]. Начало антигипертензивной терапии у 42 пациентов с СД 2 типа и ДБП в течение первых шести месяцев быстро уменьшало значения дельта СКФ (по креатинину), исходно составлявшее 1,5 мл/мин в месяц, до 0,35 мл/мин в месяц. Затем замедление падения СКФ было более медленным. Если терапию отменяли – падение СКФ возвращалось к начальному уровню. Полагалось, что быстрое снижение падения СКФ на начальной стадии терапии вызывается действием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на гемодинамику, а замедление снижения СКФ на втором этапе – действием препарата, на этой стадии замедляющим прогрессирование ДБП [434]. Действительно, наибольшее замедление падения СКФ с помощью антигипертензивной терапии происходит преимущественно на ранних стадиях развития ДБП, при этом как у пациентов с СД, так и у пациентов без такового. Это весьма убедительно показал мета-анализ 12 клинических исследований, включавших 1102 пациента с почечной недостаточностью, имевших или не имевших СД и систолическую сердечную недостаточность (наблюдение 3 года) [435].

Антигипертензивная терапия снижает альбуминурию. Еще в ранних исследованиях было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов обычно, хотя и не всегда, снижают тяжесть альбуминурии у пациентов как с микроальбуминурией, так и макроальбуминурией [436]. Однако такая терапия при микроальбуминурии хотя и снижает СЭА, но не связана с последующим замедлением скорости падения СКФ, что еще раз указывает на то, что на ранней стадии ДБП развитие микроальбуминурии и падение СКФ разобщены [437]. В течение 10 лет наблюдались 227 пациентов с СД 1 типа и персистирующей микроальбуминурией (30–300 мг/24 ч). Критерием ДБП считали СЭА >300 мг/24 ч в трех последовательных образцах мочи. Исходно

у 5 пациентов наблюдалось прогрессирование к ДБП, однако при интенсивной антигипертензивной терапии у 29 пациентов произошло возвращение к нормоальбуминурии. Что интересно, при этом гликемический контроль и давление не изменились [438]. Прекращение антигипертензивной терапии может приводить пациентов с СД 2 типа с уже достигнутой нормоальбуминурией к микроальбуминурии [439].

Антиатерогенная терапия замедляет падение СКФ. Наблюдали пациентов с СД 2 типа, ранее не имевших ССЗ, 34% пациентов имели исходную СКФ (MDRD) от 30 до 60 мл/мин/1,73 м². Аторвастатин приводил к умеренному снижению дельты СКФ (на 0,18 мл/мин/1,73 м² в год), в особенности у пациентов с микроальбуминурией (улучшение на 0,38 мл/мин/1,73 м² в год). При этом у 970 пациентов с более умеренными сниженными значениями СКФ (30–60 мл/мин/1,73 м²) наблюдалось снижение главных сердечно-сосудистых событий на 42%, включая снижение ишемических инсультов на 61%. Однако снижения микроальбуминурии и альбуминурии при терапии аторвастатином отмечено не было [440]. В течение 5 лет наблюдали 9795 пациентов с СД 2 типа, получавших фенофибраты или плацебо [441]. Фенофибраты повышали креатинин плазмы, но при переводе пациентов на плацебо креатинин быстро возвращался к контрольному уровню. Затем, однако, СКФ при терапии фенофибратами снижалась более медленнее, чем в группе «плацебо», падение СКФ составляло в группе «фенофибратов» – 1,9 мл/мин/1,73 м² в год, в группе плацебо на 6,9 мл/мин/1,73 м². Интересно, что наибольшую эффективность предотвращения быстрого снижения СКФ фенофибраты показали у пациентов с исходной триглицеридемией или одновременно с триглицеридемией и пониженным уровнем ЛПВП. Фенофибраты также снижали уровни альбумина и соотношение альбумин/креатинин на 24%, при этом прогрессирование к альбуминурии у группы «фенофибрат» было на 14% ниже, чем в группе «плацебо», а снижение альбуминурии было на 18% выше, чем в контроле. В целом, несмотря на обратимое начальное повышение креатинина плазмы фенофибраты у пациентов с СД 2 типа замедляют падение СКФ и развитие альбуминурии [442].

Тубулоцентрическая теория гиперфльтрации

Для нормальной функции нефронов необходимо, чтобы скорость потока крови, проходящей через них, находилась в достаточно узком нормальном диапазоне.

Нормальной считается СКФ, при которой концентрация глюкозы и NaCl в канальцах имеет четко определенную величину. Если эта концентрация понижена – это сигнал для повышения СКФ, если повышена – сигнал для снижения [443]. Таким образом, функции клубочков регулируются за счет механизма тубулярно-гломерулярной обратной связи. Первичный сенсор величины СКФ – дистальные канальцы. Сигналы из них поступают в специальный почечный центр, координирующий фильтрацию и реабсорбцию. Этот центр – *macula densa* – область плотно упакованных призматических эпителиальных клеток дистального извитого канальца нефрона в области, прилегающей к почечному тельцу. Сенсор концентрации NaCl в *macula densa* – особый белковый комплекс Na-K-2Cl котранспортер. При изменении баланса показателей ионного состава, клетки *macula densa* стимулируют синтез ренина клетками юкстагломерулярного аппарата. Регуляция секреции ренина зависит от концентрации NaCl в дистальном канальце, поступающего в *macula densa*. Чем больше NaCl в моче, идущей из дистального канальца, тем выше секреция ренина [444]. При изменении артериального давления происходит сокращение или расширение афферентной и эфферентной артериол – сосудов мышечного типа, входящих и, соответственно, выходящих из каждого клубочка. Таким образом, *macula densa* регулирует СКФ путем активации РААС, которая, в свою очередь, влияет на интенсивность системного и почечного кровообращения, на водно-солевой обмен и на объем циркулирующей в почках крови [177]. Упрощенная схема работы тубулогломерулярного механизма такова. В дистальных канальцах высокая концентрация NaCl, поступающего в *macula densa*, это сигнал о повышенной СКФ, направленный на ее снижение, путем «сужения» (вазоконстрикции) афферентных артериол, низкая концентрация NaCl, поступающего в *macula densa* – сигнал о сниженной СКФ, направленный на ее повышение, путем «расширения» (вазодилатации) афферентных артериол.

Гипергликемия вызывает гиперреабсорбцию в проксимальных канальцах и снижение NaCl в дистальных канальцах. Повышение

реабсорбции NaCl в проксимальных канальцах было обнаружено при определении СКФ (клиренс ^{51}Cr -ЭДТА) и измерении клиренса Li^+ у 11 амбулаторных пациентов с СД 1 типа, не имевших признаков ДБП. У пациентов СКФ составляла $136 \pm 10,2$ против $108 \pm 13,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ (у 10 здоровых лиц). При этом при гиперфилтрации скорость реабсорбции в проксимальных канальцах была повышена ($78,7 \pm 3,2\%$ против $73,6 \pm 4,9\%$) [445]. Затем на лабораторных животных (крысы с экспериментальным диабетом) было показано, что экспериментальное снижение концентрации NaCl в проксимальных канальцах вызывает гиперфилтрацию. Как показано, гиперфилтрация была связана с понижением на 20–30% концентрации Na^+ и K^+ в ранней области дистальных канальцев, примыкающей к проксимальным канальцам. Это отражало повышенную реабсорбцию в зоне, предшествующей раннему дистальному канальцу, т.е. в проксимальном канальце [446].

Аналогичные результаты были получены при наблюдении 55 пациентов с СД 1 типа и нормоальбуминурией. СКФ измеряли с помощью клиренса инулина, реабсорбцию измеряли в проксимальных и дистальных канальцах. Как оказалось, гиперфилтрация (СКФ ≥ 130 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) была обнаружена у 15 (25%) пациентов, которая, в свою очередь, была связана с повышенной реабсорцией NaCl в проксимальных канальцах, но не с реабсорцией в дистальных канальцах [447]. В другом исследовании при наблюдении 12 пациентов с ИМТ $> 36 \text{ кг/м}^2$ и 19 лиц с нормальным весом было обнаружено, что при ожирении СКФ была повышена на 61%. Определение показателей клубочковой фильтруемой фракции и фракции экскреции лития четко показало: гиперфилтрация связана с повышенной реабсорбцией NaCl в проксимальных канальцах [448].

В недавнем исследовании наблюдали 363 лица, имевших СД 2 типа или нарушенную толерантность к глюкозе и гипертензию. Определяли СКФ (экзогенные маркеры) и тубулярную реабсорбцию NaCl (клиренс лития). Вероятность гиперфилтрации (СКФ > 140 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) составляла: при гипертензии – 17,2%, при нарушенной толерантности к глюкозе – 29,2%, при СД 2 типа – 52,8%. Во всех этих случаях гиперфилтрация была связана с повышенной реабсорбцией NaCl в проксимальных канальцах [449].

Отметим, что недавно на лабораторных животных было обнаружено, что введение проинсулинового С-пептида снижало гиперфильтрацию на 24% за счет дилатации эфферентных артериол и ингибирования тубулярной реабсорбции NaCl. Что принципиально, гликемический контроль при этом не изменялся [450].

В целом, при хронической гипергликемии проксимальные канальцы за счет гиперактивации тубулярного Na⁺/глюкозного котранспортера повышают реабсорцию NaCl, поступающего в macula densa, которая воспринимает это как сигнал о сниженной СКФ и повышает ее (рисунок 20).

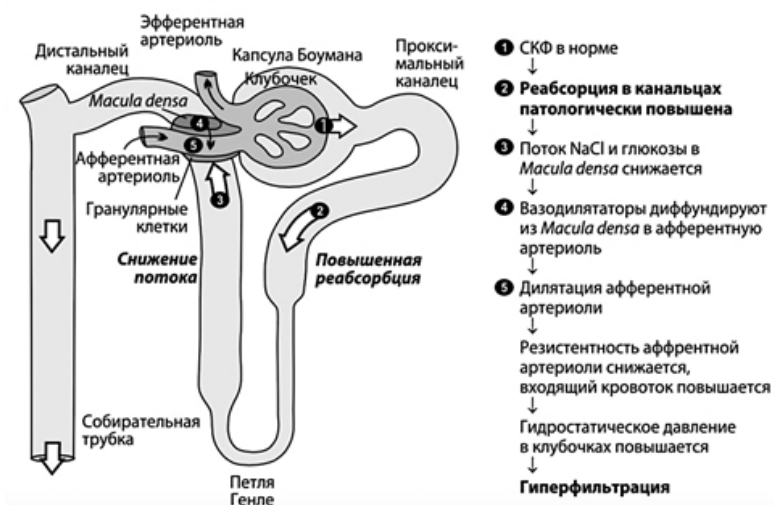


Рисунок 20. Схема нарушения тубулогломерулярного механизма, приводящая к гиперфильтрации

В общем, многочисленные исследования показали, что при большом стаже СД происходит anomальное повышение реабсорбции NaCl и глюкозы в проксимальных канальцах, что снижает концентрацию NaCl «вниз по течению», идущему в дистальные канальцы, что затем сигнализирует в macula densa о якобы сниженной СКФ, хотя в действительности СКФ нормальна.

В целом, возникновение гиперфильтрации является результатом:

а) повышения реабсорбции NaCl и глюкозы, осуществляемой в проксимальном канальце с помощью Na⁺/глюкозного котранспортера;

- б) снижения концентрации NaCl, поступающего в дистальные канальцы и затем в *macula densa*,
- в) повышения продукции вазодилататоров в *macula densa*,
- г) снижения давления в капсулах Боумана,
- д) снижения констрикции афферентной артериолы, что приводит к
- е) повышению потока входящий крови и, тем самым, к гиперfiltrации [451–453].

Каковы молекулярные нарушения, приводящие к повышению чувствительности проксимальных канальцев к реабсорбции? Есть данные, что они связаны с «диабетическими» нарушениями роста и дифференцировки проксимальных канальцев. Такой «диабетический» рост проксимальных канальцев связан с быстрой пролиферацией, гипертрофией, а потом с быстрым старением, характерным для старых клеток, в которых прекращение роста направлено на предотвращение репликации поврежденной ДНК. В результате такие «быстро выросшие и преждевременно постаревшие» проксимальные канальцы утрачивают способность нормально реагировать на изменение концентраций NaCl и глюкозы. Похоже, что эти нарушения связаны так же и с воспалением, с нарушением баланса цитокинов [454].

Итак, поскольку гиперfiltrация – это фактор риска, утяжеляющий ДБП, гиперfiltrацию надо диагностировать как можно раньше и сразу понижать. Механизм, вызывающий гиперfiltrацию, это сниженная концентрация NaCl, поступающая в *macula densa* и заставляющая тубулогломерулярный механизм работать «с точностью до наоборот».

Диабетическая болезнь почек в трех измерениях

Согласно текущим рекомендациям, низкая СКФ и наличие микроальбуминурии или протеинурии считаются маркерами ренальной дисфункции. Хотя в настоящее время и полагается, что микроальбуминурия играет фундаментальную роль в развитии ДБП, но из-за высокой встречаемости случаев ремиссии микроальбуминурии и низкого риска ее прогрессирования к протеинурии, как полагают некоторые авторы «микроальбуминурия больше не может рассма-

триваться как независимый предиктивный маркер поздних стадий ХБП» [455]. Именно гиперфльтрация – самая ранняя и потенциально обратимая стадия ДБП. Поэтому и высказывается точка зрения, что «выявление гиперфльтрации среди лиц с предиабетом и прегипертензией может быть решающим для назначения превентивных мероприятий» [186]. Согласно текущим представлениям, наиболее точным алгоритмом диагностики ренальной дисфункции может быть регулярное определение не двух, как ранее, маркеров «микро/макроальбумин и креатинин», а трех «микро/макроальбумин, креатинин» и цистатин С [456].

Терапевтические подходы к кардиоренальному синдрому

Немедикаментозные методы лечения

Немедикаментозные методы лечения являются немаловажным компонентом нефропротективной терапии. Пациентам с ХБП следует рекомендовать активный образ жизни и физические нагрузки с учетом имеющихся ССЗ и толерантности (по крайней мере 30 мин физических упражнений 5 раз в неделю), снижение веса до оптимальных величин (ИМТ 20-25 кг/м²), и прекращение курения.

Всем пациентам с ХБП рекомендуется ограничения поваренной соли, фосфатов, калия, продуктов богатых пуринами и белка в рационе [457].

Несмотря на ограниченный нефропротективный потенциал низкобелковой диеты (0,8 г/кг массы тела/сут), она имеет значение в усилении антипротеинурического эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), снижении гемодинамической нагрузки на почки, уменьшении фильтрационной нагрузки белком с последующим отложением макромолекул в мезангиуме, предотвращении гиперфосфатемии, развитии метаболического ацидоза вследствие повышенного аммиониогенеза, нарушения баланса вазоактивных простагландинов. Согласно рекомендациям KDIGO [458] (Kidney Disease Improving Global Outcomes) ограничение животного белка необходимо пациентам с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² при соответствующем обучении. В то же время прием белка в дозе 1,3 г/кг массы тела/сут считается недопустимым у лиц с ХБП и высоким риском прогрессирования патологии. Умеренное ограничение белка в диете, как правило, не приводит к катаболизму собственных белков и к развитию отрицательного азотистого баланса. Для обеспечения энергетических потребностей организма допускается расширение углеводного рациона пациентов при обязательном контроле за гликемией. Низкобелковая диета противопоказана при острых инфекционных заболеваниях, детям, подросткам и беременным.

Ограничение потребления соли и натрийсодержащих продуктов относится к немедикаментозным методам коррекции АД. При нор-

мальных значениях АД следует ограничивать употребление соли до 5-6 г в сутки, при повышении АД (даже умеренном) – до 3 г в сутки. Потребление соли до 3 г/сут необходимо для адекватного контроля АД, повышения эффективности терапии ИАПФ и БРА.

Пациентам с почечной недостаточностью и уровнем калия более 5 ммоль/л рекомендуется исключить из питания продукты с высоким содержанием калия. Усугублять гиперкалиемию могут инфекция, лихорадка, травма, операция, гемолиз, прием калийсберегающих диуретиков, ацидоз. Гиперфосфатемия требует ограничения продуктов, богатых фосфором (рыбы, твердые сыры, гречка).

Рекомендация по прекращению потребления никотина не должна носить формальный характер. Необходимо достичь понимания важности ее регулярного выполнения пациентами с СД для профилактики развития и прогрессирования почечной патологии.

Антигипергликемическая терапия

Доказано, что компенсация углеводного обмена играет ключевую роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования ХБП у пациентов с СД. Роль контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования ДБП убедительно показана в крупнейших исследованиях: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation).

Контроль гликемии становится проблематичной на выраженных стадиях ХБП в силу ряда причин. Это, прежде всего, риск гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза и кумуляции инсулина и антигипергликемических агентов и их метаболитов. Риск гипогликемий может превысить преимущества гипергликемического контроля (вплоть до развития жизнеугрожающих аритмий). Кроме того, достоверность гликированного гемоглобина (HbA1c) как показателя компенсации углеводного обмена на этих стадиях ХБП, часто сопровождающихся анемией, ограничена из-за уменьшения периода полужизни эритроцитов, изменения их свойств под действием метаболических и механических факторов, влияния терапии. Ситуация

усложняется тем, что выраженная гипергликемия, изменяя функциональные свойства мембраны эритроцитов и гемоглобина, и, соответственно, приводя к гипоксии, ускоренной деструкции красных кровяных клеток, их повышенной адгезии к эндотелию, сама по себе может способствовать уменьшению периода полужизни эритроцитов. Тем не менее, необходимость контроля гликемии на всех стадиях ХБП, очевидна при большой осторожности при его интенсификации с учетом повышенного риска кардиоваскулярной смертности в соответствии с выраженностью почечной дисфункции. Особенно сложно контролировать гликемию пациентам с СД, получающим диализную терапию. Это пациенты с развернутой клиникой микро-и макрососудистых осложнений, нарушенной функцией автономной нервной системы, проявляющейся в том числе неспособностью распознавать гипогликемию, высочайшим риском общей и кардиоваскулярной смертности. В такой сложной клинической ситуации целесообразным представляется максимально индивидуальный подход для определения целевых показателей гликемического контроля и выбора сахароснижающих препаратов при СД 2 типа с учетом имеющихся ограничений.

Последние рекомендации KDIGO рассматривают гликемический контроль как часть мультифакторной интервенционной стратегии, направленной на контроль АД и кардиоваскулярного риска. В рекомендациях Национального почечного фонда США (NKF KDOQI) определены целевые уровни HbA1c у лиц с СД и ХБП с учетом имеющихся рисков:

- HbA1c <7,0% (53 ммоль/моль) для профилактики развития и прогрессирования микроваскулярных осложнений, включая ДБП.
- Не рекомендуется целевой уровень HbA1c <7,0% (53 ммоль/моль) для пациентов с риском гипогликемий.

Инсулинотерапия как наиболее эффективная обеспечивает наибольшее снижение HbA1c. На 4-5 стадиях ХБП потребность в инсулине может снижаться в силу замедления его деградации, снижения уровня катехоламинов, ренального глюконеогенеза, изменения нутритивного статуса с гипопротеинемией, что требует соответствующей редукции дозы. Важно отметить частоту автономной нейропатии у пациентов с ХБП, проявляющуюся, в том числе, нераспознаванием

гипогликемических состояний. Следует отметить предпочтительность аналогов инсулина для этой группы пациентов с учетом их преимуществ по минимизации риска гипогликемий и необходимость мониторингирования гликемии. Меньше внимания уделяется вопросам возможности развития инсулинорезистентности с соответствующим повышением потребности в инсулине на выраженных стадиях ХБП под влиянием уремических токсинов, гипепаратиреоза, дефицита витамина D, ожирения, содержания глюкозы в диализных растворах.

Бигуаниды

Совместный Консенсус ADA (American Diabetes Association) и EASD (European Association for the Study of Diabetes) по лечению СД 2 типа от 2018 года предлагают использовать метформин как препарат выбора при лечении СД 2 типа, поскольку его применение ассоциировано со снижением риска кардиоваскулярной патологии, общей смертности, инсулинорезистентности, низким риском гипогликемий и прибавки массы тела. До недавнего времени применение препарата было ограничено при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в связи с риском лактоацидоза. Однако как показали последние исследования, риск развития этого осложнения завышен и в основном связан с гипоксическими состояниями. Авторы, проводившие анализ 347 исследований с участием пациентов с СД 2 типа, не обнаружили свидетельств повышения риска развития лактатацидоза при приеме метформина в сравнении с другими гипогликемическими препаратами. Неоправданная и преждевременная отмена метформина может ухудшить контроль гликемии и привести к необходимости назначения других сахароснижающих агентов, имеющих свои проблемы безопасности. Современные рекомендации расширили возможности применения метформина, включая лиц с ХБП 3 стадии с учетом других ограничений (анемия, легочная недостаточность, дисфункция печени, дегидратация, контрастные процедуры) и соответствующей редукцией дозы, а также мониторингом функции почек. Важно отметить, что метформин противопоказан при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Не рекомендуется инициировать терапию метформином при СКФ 30-45 мл/мин/1,73 м² и помнить, что при СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² необходимо отменять метформин перед рентгенконтрастными исследованиями.

В отношении кардиоваскулярной системы, на сегодняшний день доказано, что метформин безопасен при лечении пациентов с СД и ХСН с сохранённой фракцией выброса и может быть препаратом выбора у пациентов со сниженной фракцией выброса.

В исследовании Байрашевой В.К. и соавт. [459], где в условиях индуцированного СД у крыс на фоне лечения метформином отмечалась тенденция к уменьшению морфологических проявлений поражения тубулоинтерстиция, а также значимое снижение экскреции с мочой молекулы почечного повреждения-1, которая рассматривается в качестве маркера поражения канальцев при сахарном диабете. Таким образом, проведенное экспериментальное исследование продемонстрировало способность метформина ослаблять канальцевые нарушения при развитии диабетической нефропатии в условиях экспериментального сахарного диабета 2 типа. Тем не менее, необходимо проведения дальнейших исследований в этой области, в том числе и с участием пациентов.

Препараты сульфонилмочевины

Препараты сульфонилмочевины имеют такую же длительную историю применения, как и метформин – более 50 лет. Эта группа с выраженным гипогликемическим эффектом, усиливающимся на фоне снижения СКФ из-за аккумуляции активных метаболитов. Другие факторы могут вносить свой вклад в повышение риска гипогликемий – высокие дозы, пропуск приема углеводов, недостаток питания, сниженный аппетит, чрезмерный прием алкоголя, печеночная дисфункция, пожилой возраст, взаимодействие с другими препаратами (аспирин, сульфонамиды, гемифиброзил, варфарин и др.), которые способны вытеснять сульфонилмочевинные препараты в плазме из их связи с белками. При развитии почечной патологии (включая ХБП 4) возможно применение гликлазида, глимепирида, гликвидона в редуцированной дозе при условии адекватного контроля гликемии. Тем не менее, нужно помнить, что препараты данной группы увеличивают риск гипогликемических состояний у пациентов с ХБП за счет снижения клиренса и также могут усугублять ХСН, поэтому должны использоваться с осторожностью.

Метиглиниды

Представитель группы глинидов, обладающих стимулирующим

влиянием на секрецию инсулина (менее выраженную, чем сульфонилмочевинные препараты и, соответственно, меньшим риском гипогликемий), — репаглинид, метаболизируется, в основном, в печени. Применение этого препарата не противопоказано у лиц с ХБП, включая диализных.

В отношении кардиоваскулярной безопасности, в ряде обзоров было представлено, что меглитиниды могут негативно влиять на прогноз пациентов с СД 2 типа и ИБС или ХСН [460, 461]. Однако данные по этому вопросу крайне ограничены. Имеются единичные исследования, в которых определялось влияние репаглинида и натеглинида на риск сердечно-сосудистых событий в лечении пациентов с СД 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе, еще меньше данных об использовании этих препаратов в лечении пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. В одном из последних больших продольных исследований с включением 123050 пациентов с СД 2 типа с наличием сердечно-сосудистых заболеваний и без таковых было проведено сравнение влияния различных классов сахароснижающих препаратов на риск развития кардиальных и ишемических событий [55]. Было определено, что меглитиниды, наряду с инсулинотерапией, в сравнении с иДПП-4, увеличивают риск сердечно-сосудистых событий на 30% (95% ДИ 0,20–1,43), в том числе инсульта, ИМ, ХСН и гипогликемий, независимо от наличия или отсутствия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. В одном из обзоров указано, что применение репаглинида у пожилых пациентов с СД 2 типа также было связано с высоким риском гипогликемий, которые в настоящее время рассматриваются как независимые предикторы развития неблагоприятного прогноза [462]. Так, распространенность гипогликемий у пожилых пациентов с СД 2 типа и множественной коморбидной патологией составила 20% на фоне приема глибенкламида и 16% при использовании репаглинида.

В одном из когортных исследований применение репаглинида у лиц с СД 2 типа, госпитализированных по поводу ИБС, в сравнении с гликлазидом, не обеспечило значимого снижения риска смерти в течение 30 дней после выписки из стационара (ОР 0,80, 95% ДИ 0,63–1,03) [463]. Натеглинид, как типичный представитель меглитинидов, изучался в большей степени у пациентов с нарушением толерантно-

сти к глюкозе, а не при СД 2 типа. Так, в большом РКИ NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), в которое было включено 9600 лиц высокого сердечно-сосудистого риска с нарушением толерантности к глюкозе, в течение 5 лет лечения, натеглинид в сравнении с плацебо не привел ни к снижению риска развития СД, ни к снижению риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализации вследствие сердечной недостаточности) при значительном увеличении риска гипогликемий [464].

В то же время в некоторых исследованиях с участием пациентов с СД 2 типа и ИБС натеглинид по данным внутрисосудистого коронарного ультразвукового исследования тормозил прогрессирование атеромы уже в течение года терапии при условии хорошего контроля углеводного обмена и улучшал эндотелиальную дисфункцию [465, 466].

Следовательно, данных для решения вопроса о кардиоваскулярной безопасности меглитинидов у пациентов с СД 2 типа очень высокого сердечно-сосудистого риска недостаточно. Результаты проведенных исследований предоставляют больше сведений о негативном влиянии меглитинидов на частоту сердечно-сосудистых событий и гипогликемий как при СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний, так и у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Потенциальным негативным патогенетическим механизмом меглитинидов, в большей степени репаглинида, в отношении риска развития кардиальных событий, может быть аналогичное препаратам сульфонилмочевины подавление тока ионов калия в АТФ-зависимых калиевых каналах за счет их блокады при связывании с рецепторами кардиомиоцитов [467].

Таким образом, данный класс препаратов не может быть рекомендован для лечения пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза.

Тиазолидиндионы

Накопившиеся данные негативного влияния тиазолидиндионов, особенно розиглитазона, на риск развития сердечно-сосудистых событий, в первую очередь, ХСН, привели к ограничению его

использование у некоторых групп пациентов сердечно-сосудистого риска. Несмотря на положительные плеiotропные эффекты пиоглитазона и розиглитазона, такие как улучшение липидного профиля, фибринолитического статуса, коррекция дисфункции эндотелия, снижение артериального давления, подавление активности маркеров воспаления [468], прием этих препаратов может вызывать задержку жидкости в организме и периферические отеки [469]. Частота отеков нижних конечностей при использовании монотерапии тиазолидиндионов варьирует от 3 до 5% и увеличивается при их комбинации с другими сахароснижающими препаратами в 5 раз и более [470]. Причины задержки жидкости при приеме глитазонов полностью не ясны, и предполагается, что несколько факторов могут включаться в этот патологический процесс. Увеличение объема плазмы, связанное с этими препаратами, обеспечивает снижение почечной экскреции натрия и воды, что приведет к отечному синдрому. Тиазолидиндионы могут взаимодействовать синергически с инсулином, вызывать артериальную вазодилатацию, что приводит к реабсорбции натрия с последующим увеличением объема внеклеточной жидкости и отеку. Повышение активности симпатической нервной системы, изменение интерстициального транспорта ионов и эндотелиальной проницаемости пролифераторами пероксисом-активирующих рецепторов γ , к которым относятся тиазолидиндионы, опосредованно выражается в росте сосудистой проницаемости и, соответственно, в задержке жидкости в тканях [471]. Синдром задержки жидкости на фоне приема тиазолидиндионов, с одной стороны, может маскировать развитие или прогрессирование ХСН, с другой стороны, частота возникновения данной патологии может увеличиваться на фоне применения этих препаратов по данным реальной клинической практики [472].

Что касается тяжелой сердечной недостаточности, то в рандомизированных клинических исследованиях, в которых изучались тиазолидиндионы, пациенты с признаками недостаточности кровообращения III–IV функционального класса (ФК) не включались. Вследствие этого тяжелая ХСН, является противопоказанием для назначения глитазонов.

У пациентов СД 2 типа и ХСН I и II ФК тиазолидиндионы могут быть использованы с инициацией в низких дозах (розиглитазон 2 мг/сутки,

пиогли-тазон 15 мг/сутки) и последующим их увеличением с учетом контроля массы тела, появления отеков или декомпенсации ХСН.

Пациентам с СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний, но имеющих один и более факторов риска развития ХСН, следует использовать ту же стратегию, как и при ХСН I–II ФК, но иницилирующая доза розиглитазона может быть увеличена до 4 мг/сутки.

В случаях, когда симптомы и признаки ХСН отсутствуют, но при эхокардиографическом исследовании зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%, тиазолидиндионы могут быть использованы в низких дозах. Увеличение дозы глитазонов может быть произведено только через несколько месяцев для оптимизации углеводного обмена под контролем появления отеков, симптомов и признаков ХСН.

В 2005 году завершилось большое исследование PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), в котором проводилась оценка влияния пиоглитазона, назначенного дополнительно к неэффективной пероральной сахароснижающей терапии, в сравнении с плацебо на частоту макроваскулярных осложнений у 5238 пациентов СД 2 типа, перенесших в анамнезе какое-либо сердечно-сосудистое событие [473]. Первичная комбинированная конечная точка в исследовании включала частоту общей смертности, нефатальных инфарктов миокарда (ИМ), инсульта, острого коронарного синдрома, эндоваскулярных и хирургических коронарных вмешательств, ампутаций. Средняя длительность наблюдения составила 34,5 месяца. Частота первичной комбинированной конечной точки между группами не отличалась, но тенденция меньшего количества событий была зафиксирована при приеме пиоглитазона ($p=0,095$). Частота вторичной конечной точки, включающей частоту общей смертности, нефатальных ИМ и инсульта, была ниже на 16% в группе больных, получающих пиоглитазон, в сравнении с группой плацебо ($p=0,0270$). В дальнейшем при ретроспективной оценке оказалось, что частота госпитализаций и смертельных исходов, связанных с ХСН, при использовании пиоглитазона не отличалась от группы плацебо.

Субанализ исследования BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), в котором оценивалась взаимосвязь розиглитазона и частоты кардиоваскулярных событий у

2368 пациентов с СД 2 типа и ИБС, перенесших коронарное шунтирование, продемонстрировал, что данный препарат по сравнению с другой сахароснижающей терапией не увеличивал риск общей смертности, ИМ, ХСН [474]. Более того, на фоне приема розиглитазона было зарегистрировано значимое снижение частоты комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) на 28% (95% ДИ 0,55–0,93), инсульта – на 64% (95% ДИ 0,16–0,86).

В 2013 году была проведена переоценка результатов исследования RECORD с использованием нового определения первичной конечной точки по критериям FDA [475]. При использовании розиглитазона как дополнительного препарата в сравнении с комбинацией метформина и препаратов сульфонилмочевины не было найдено увеличения риска сердечно-сосудистой смерти (или смерти из-за неизвестной причины), ИМ и инсульта (ОР 0,95, 95% ДИ 0,78–1,17), а также отдельного компонента – ИМ (ОР 1,13, 95% ДИ 0,80–1,59) или общей смертности (ОР 0,86, 95% ДИ 0,68–1,08).

Полученные результаты исследования RECORD с новыми критериями FDA конечной точки привели к тому, что 25 ноября 2013 года FDA сняла ограничения по кардиоваскулярным рискам при назначении розиглитазона и его дженериков.

В дальнейшем анализ большой базы данных реальной клинической практики Великобритании, в который было включено 469688 пациентов с СД 2 типа, наблюдаемых с 2007 по 2015 годы, продемонстрировал, что монотерапия тиазолидиндионами в сравнении с пациентами, не получающими сахароснижающую терапию, была ассоциирована со снижением риска ХСН на 50%, комбинация тиазолидиндионов с метформинном обеспечила снижение риска ХСН также на 50%, сердечно-сосудистых событий – на 54%, общей смертности – на 45%, комбинация тиазолидиндионов в комбинации с препаратами сульфонилмочевины привела к снижению риска ХСН на 35%, сердечно-сосудистых событий – на 25%, тройная комбинация метформина, тиазолидиндионов и препаратов сульфонилмочевины снизила риск всех трех исходов на 46%, 41% и 56% соответственно [476].

Несмотря на нейтральные или даже положительные данные о кардиоваскулярной безопасности глитазонов, полученные в последних больших РКИ и их метаанализах, исследованиях реальной кли-

нической практики, данную группу сахароснижающих препаратов согласно международных рекомендаций не следует использовать для лечения диабета при наличии ХСН и у пациентов высокого риска ее развития.

Кроме того, в инструкции к оригинальному препарату розиглитазона ХСН от I до IV ФК является противопоказанием к его применению. А в инструкции к оригинальному препарату пиоглитазона противопоказанием для его назначения является ХСН III–IV ФК [477].

Таким образом, в настоящее время тиазолидиндионы не могут быть использованы в лечении пациентов с СД 2 типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при наличии признаков ХСН или высокого риска ее развития.

Глитазоны обладают не только сахароснижающим эффектом, благодаря повышению чувствительности к инсулину, но и прямым подоцитопротективным влиянием, независимым от гликемии, подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях при недиабетических почечных повреждениях, что делает их весьма привлекательными для пациентов с СД и ХБП. Но установленные ассоциации при применении этих препаратов с задержкой жидкости, прибавкой массы тела, остеопорозом, особенно у менопаузальных женщин, раком мочевого пузыря, сужают показания по их применению. Несмотря на низкий риск гипогликемий и особенности фармакокинетики, не требующей альтерации дозы, глитазоны требуют очень большой осторожности при применении у лиц с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Ингибиторы альфа-глюкозидазы

Ингибиторы альфа-глюкозидазы имеют ограниченный гипогликемический эффект при побочных явлениях (газообразование, диарея), ограничивающих их применение. Эти препараты не рекомендуются при снижении почечной функции. Оценка влияния ингибиторов альфа-глюкозидазы на риск сердечно-сосудистых событий у пациентов СД 2 типа очень высокого сердечно-сосудистого риска в больших РКИ не проводилась, метаанализы ни наблюдательных, ни малых РКИ не выполнялись. Все это не позволяет определить место данной группы сахароснижающих препаратов в лечении больных СД 2 типа очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Инкретины

Агонисты ГПП-1

Поиск средств контроля углеводного обмена, соответствующих современным требованиям эффективности и безопасности у лиц с ХБП, определяет повышенный интерес к возможностям инновационных препаратов инкретинового ряда. Они дополняют терапевтический арсенал клинициста благодаря улучшению функции бета-клеток, усиления глюкозозависимой секреции инсулина с низким риском гипогликемии, подавлению повышенной секреции глюкагона, благоприятным сердечно-сосудистым эффектам, способности контролировать массу тела. Это перспективные и многообещающие средства метаболического контроля в комплексной терапии сложнейшей группы пациентов с СД 2 типа и ХБП. Особого внимания при применении агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) у пациентов с ХБП заслуживают гастроинтерстициальные проблемы (гастропарез, энтеропатия и др., чаще развивающиеся при применении эксенатида), снижающие качество жизни, осложняющие контроль гликемии, влияющие на нутритивный статус. Применение агонистов ГПП-1 может усугубить эти проблемы ввиду потенциальной способности снижать моторику желудка и всасывания не только глюкозы, но и препаратов, требующих точного контроля концентрации (иммуносупрессантов у лиц с трансплантированной почкой). Комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков – необходимая нефропротективная терапия при ХБП у пациентов с СД 2 типа – требует особой бдительности при назначении эксенатида ввиду возможного усугубления почечной дисфункции при развитии побочных эффектов. У пациентов со СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м² требуется осторожное назначение препарата под контролем функции почек. Лицам со СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² эксенатид противопоказан. Другой препарат группы агонистов ГПП-1 – лираглутид, обладающий 97% гомологичностью с человеческим ГПП-1 демонстрирует близкие с эксенатидом эффекты при меньшей выраженности побочных эффектов и большим периодом полувыведения, позволяющим вводить препарат 1 раз в день. Применение лираглутида у лиц с ХБП и терминальной почечной недостаточностью (на перитонеальном диализе) не продемонстрировало значимого повышения его экспозиции

и риска развития побочных эффектов. Требуют особого внимания пациенты с гипоальбуминемией, поскольку 98% препарата связывается с белками крови. Опыт применения лираглутида у пациентов с умеренной почечной недостаточностью пока ограничен. В настоящее время применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, в т.ч. с терминальной почечной недостаточностью, противопоказано.

Если оценивать полный спектр воздействий ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему, то помимо позитивных эффектов на улучшение поступления глюкозы в миокард, подавление апоптоза кардиомиоцитов и усиления продукции оксида азота, можно отметить снижение продукции провоспалительных факторов и вазоконстрикторов. В сосудах ГПП-1 улучшает функциональное состояние эндотелия, оказывает противовоспалительное действие, в итоге ингибируя процессы атеросклероза. Оценка кардиоваскулярной безопасности агонистов рецепторов ГПП-1, как в ретроспективных, так и в больших РКИ, а также в метаанализах РКИ показала кардиопротективный эффект, как с позиций влияния на суррогатные маркеры, так и на сердечно-сосудистые исходы.

В один из первых ретроспективных анализов базы данных клинической практики было включено 39275 больных с впервые выявленным СД 2 типа без ИМ, ишемического инсульта и коронарной реваскуляризации в предшествующие 9 месяцев, получающих эксенатид, и 381218 пациентов, которым были назначены другие пероральные сахароснижающие средства [478]. На фоне лечения эксенатидом частота сердечно-сосудистых событий была значимо ниже на 19% (95% ДИ 0,68–0,95, $p = 0,01$), частота госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными исходами, была на 12% (95% ДИ 0,79–0,98, $p = 0,02$) ниже, а частота всех госпитализаций — на 6% (95% ДИ 0,91–0,97, $p < 0,001$) ниже.

Метаанализ РКИ, в котором оценивалось влияние агонистов рецепторов и аналогов ГПП-1 на риск развития кардиоваскулярных событий у больных СД 2 типа без оценки наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, продемонстрировал аналогичную тенденцию [479]. В анализ было включено 36 исследований длительностью более 12 недель, в которых преимущественно в качестве

агонистов рецепторов и аналогов ГПП-1 рассматривались эксенатид и лираглутид, эффективность которых сравнивалась как с плацебо, так и с другими сахароснижающими препаратами. Установлено, что частота больших атеросклеротических событий была сопоставима в группе больных, принимающих агонисты рецепторов или аналоги ГПП-1, с группой сравнения (ОР 0,74, 95% ДИ 0,50–1,08, $p = 0,12$). Но в сравнении с группой плацебо агонисты рецепторов и аналоги ГПП-1 значительно снижали частоту больших атеросклеротических событий (ОР 0,46, 95% ДИ 0,25–0,83, $p = 0,009$).

В другом метаанализе РКИ длительностью более 6 месяцев оценивались эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 в отношении риска развития общей смертности, больших атеросклеротических событий и другие факторы сердечно-сосудистого риска в сравнении с плацебо и другими сахароснижающими препаратами [480]. В анализ вошло 37 исследований. Были представлены доказательства того, что агонисты рецепторов ГПП-1 не увеличивают риск больших атеросклеротических событий в сравнении с другими сахароснижающими препаратами (ОР 0,78, 95% ДИ 0,54–1,13, $p = 0,18$), но значительно его снижают в сравнении с плацебо и пиоглитазоном. Частота смертельных исходов при использовании агонистов рецепторов ГПП-1 значимо не увеличивалась в сравнении с плацебо и другими сахароснижающими препаратами.

Первое большое РКИ ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome) было завершено в 2015 году, в котором оценивалось влияние парентерального агониста рецепторов ГПП-1 – ликсисенатида на частоту сердечно-сосудистых событий у 6068 больных СД 2 типа, перенесших в течение 6 месяцев до включения в исследование ИМ или нестабильную стенокардию, в сравнении с плацебо [481]. Средняя продолжительность лечения составила 25 месяцев. В соответствии с полученными результатами ликсисенатид не увеличивает риск первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализации вследствие нестабильной стенокардии) (ОР 1,02, 95% ДИ, 0,89–1,17), ХСН (ОР 0,96, 95% ДИ, 0,75–1,23), в том числе госпитализаций, связанных с ХСН, и частоту смертельных исходов (ОР 0,94, 95% ДИ, 0,78–1,13) в сравнении с плацебо. Отсутствие преимущества ликсисенатида исследователи объясняют коротким

сроком наблюдения и, возможно, очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений среди включенных в исследование больных.

В другом завершенном РКИ LEADER (Long-term, Multi-centre, International, Randomised Double-blind, Placebo-controlled Trial to Determine Liraglutide Effects on Cardiovascular Events) изучался аналог ГПП-1 – лираглутид, вводимый подкожно 1 раз в день, у 9340 больных СД 2 типа очень высокого сердечно-сосудистого риска в сравнении с плацебо [482]. Длительность наблюдения составила от 3,5 до 5 лет. Лираглутид привел к снижению риска любых сердечно-сосудистых событий на 12% (95% ДИ 0,81–0,96; $p = 0,005$), сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и инсульта, коронарной реваскуляризации, госпитализаций из-за нестабильной стенокардии или ХСН – на 12% (95% ДИ 0,78–0,97, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смерти – на 22% (95% ДИ 0,66–0,93, $p = 0,007$), общей смерти – на 15% (95% ДИ 0,74–0,97, $p = 0,02$).

Частота нефатальных ИМ, нефатальных инсультов, госпитализаций вследствие ХСН, панкреатитов была незначительно ниже при использовании лираглутида в сравнении с плацебо. Наиболее частым побочным эффектом, требующим прекращения лечения, были желудочно-кишечные проявления.

Учитывая, что проблемой препаратов иДПП-4, механизм которых также связан с высвобождением инкретина ГПП-1, явилось увеличение риска развития ХСН, при изучении агонистов рецепторов и аналогов ГПП-1 этому вопросу уделялось особое внимание. В рамках больших РКИ не было найдено негативного влияния агонистов рецепторов и аналогов ГПП-1 на риск ХСН и госпитализаций, связанных с ней. В метаанализе L. Li и соавторов (2016), в который были включены рандомизированные и наблюдательные исследования, также была оценена взаимосвязь агонистов рецепторов и аналогов ГПП-1 с риском развития ХСН [483]. В анализ было включено 25 исследований, из них 21 рандомизированное и 4 наблюдательных, и 111029 больных СД 2 типа. Анализ не показал увеличения риска развития ХСН или госпитализаций, связанных с ней, как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими сахароснижающими препаратами.

Исследователи считают, что кардиопротективный эффект агонистов рецепторов и аналогов ГПП-1 может быть обусловлен такими

механизмами действия препаратов, как экспрессия рецепторов ГПП-1 в миокарде и коронарных артериях, что увеличивает сердечный выброс без влияния на частоту сердечных сокращений и обеспечивает вазодилатирующее действие [484]. В экспериментальных исследованиях были получены данные о том, что агонисты рецепторов и аналоги ГПП-1 обеспечивают вазодилатирующий эффект, как за счет механизмов, связанных со стимуляцией выработки оксида азота, так и за счет независимых от него механизмов [485]. Известны также антигипертензивный и антипротеинурический эффекты агонистов рецепторов и аналогов ГПП-1 [486, 487]. Применение агонистов рецепторов и аналогов ГПП-1 ассоциировано с умеренным снижением холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и триглицеридов [488].

Таким образом, на основании больших РКИ, метаанализов РКИ агонисты рецепторов и аналоги ГПП-1, в частности ликсисенатид и лираглутид, которые обладают кардиоваскулярной безопасностью, а использование лираглутида улучшает прогноз больных с заболеваниями сердца и сосудов, могут быть использованы для лечения СД 2 типа у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, как альтернатива метформину при невозможности его применения, так и в комбинации с ним. Препараты данной группы не увеличивают также риск развития или прогрессирования ХСН.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) заняли достойное место в международных рекомендациях по лечению пациентов с СД 2 типа. Определена эффективность и безопасность этих средств для лиц с нормальной функцией почек. В сравнении с другими гипогликемизирующими средствами иДПП-4 демонстрируют при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтестинальных эффектов, что делает их весьма привлекательными для контроля гликемии в условиях развивающейся почечной патологии. Применение этих препаратов при нарушении функции почек зависит от стадии ХБП. Следует особо отметить, что субстратами ДПП-4, помимо инкретинов, является ряд пептидов с известными кардиоваскулярными эффектами – BNP, NPY, PYY, SDF-1альфа, что открывает новые перспективы, помимо влияния на гликемический контроль, связан-

ные с кардио-и нефропротективными свойствами.

В одном из первых больших РКИ EXAMINE (the Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care), в который было включено 5380 пациентов с СД 2 типа, перенесших острый коронарный синдром, алоглиптин в сравнении с плацебо в комбинированной терапии в течение 18 месяцев наблюдения проявил нейтральный эффект на частоту первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт [489]. Субанализ по подгруппам больных показал, что алоглиптин имеет тенденцию большего снижения риска сердечно-сосудистых событий у курильщиков, при длительности СД 2 типа менее 10 лет, при нормальной функции почек, при комбинации его с метформином, но не с инсулинотерапией. В дальнейшем *posthoc* анализ исследования EXAMINE не показал увеличения риска госпитализаций из-за ХСН на фоне приема алоглиптина [490].

В другом большом РКИ SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction), в который было включено 16492 больных СД 2 типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза или множественными факторами сердечно-сосудистого риска, такими как возраст старше 55 лет для мужчин и 60 лет для женщин, дислипидемия, АГ, курение, сравнивалось влияние саксаглиптина с плацебо на риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта [491]. В среднем через 2,1 года наблюдения на фоне приема саксаглиптина был получен нейтральный эффект препарата в отношении риска первичной конечной точки. Однако в исследовании было найдено, что применение саксаглиптина увеличивает риск госпитализаций из-за декомпенсации ХСН на 27% (95% ДИ 1,07–1,51, $p = 0,007$) уже через 6 месяцев приема препарата. Важно отметить, что 26,5% госпитализированных больных по поводу ХСН были госпитализированы повторно, а 26,1% этих пациентов умерли при дальнейшем наблюдении [492]. У больных с установленным диагнозом ХСН, при сниженной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² или повышении уровня натрийуретических пептидов, был выше риск госпитализаций из-за ХСН. Также в исследовании SAVOR-TIMI 53 был обнаружен

неблагоприятный тренд увеличения некардиоваскулярной смертности на фоне приема саксаглиптина (ОР 1,27, 95% ДИ 1,00–1,62, $p = 0,051$).

В третьем большом РКИ TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), в которое был включен 14671 пациент с СД 2 типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза, изучалась кардиоваскулярная безопасность ситаглиптина в сравнении с плацебо [493]. Средняя длительность наблюдения составила 3 года. Ситаглиптин в исследовании проявил нейтральный эффект в отношении первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализации из-за нестабильной стенокардии). На фоне приема препарата не было найдено увеличения риска госпитализаций, связанных с ХСН.

Наиболее широко сердечно-сосудистая и ренальная безопасность линаглиптина изучена в исследованиях Carmelina (плацебо-контролируемое исследование по сердечно-сосудистой безопасности и почечным исходам на фоне терапии линаглиптином, $n = 8300$, завершившееся в октябре 2018 года) и Carolina (исследование по прямому сравнению линаглиптина и глимепирида в отношении сердечно-сосудистых исходов, $n = 6103$, завершившееся в августе 2018 года), которые подтвердили кардио и нефропротективные свойства данного препарата для пациентов с СД 2 типа и кардиоренальным синдромом.

Опубликованные результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применяемых сегодня иДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглптин, линаглптин, но не саксаглиптин, который противопоказан при ХСН) при монотерапии и присоединении к текущей сахароснижающей терапии у лиц со сниженной СКФ (включая лиц на диализе), сопоставимой с плацебо частотой нежелательных явлений, имеющих потенциальное отношение к самим препаратам, а также к функции почек, сердечно-сосудистой системы и частоте гипогликемий.

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – это особый класс сахароснижающих препаратов, действие

которых не зависит от продукции инсулина и уровня инсулинорезистентности. Данная группа препаратов обеспечивает контроль углеводного обмена за счет блокады обратного всасывания глюкозы в канальцах почек, что приводит к увеличению ее экскреции с мочой. Известно, что у здоровых людей почки фильтруют до 180 граммов глюкозы каждый день, которая почти полностью реабсорбируется (до 80–90%) в кровь при участии натрий-глюкозных котранспортеров 1 и 2 типа. Ингибирование котранспортеров демонстрирует не только снижение уровня глюкозы крови, но и дополнительное снижение массы тела за счет снижения калорий, увеличение осмотического диуреза, снижение АД [494, 495]. Некоторые авторы предполагают, что диуретический (гемодинамический) эффект селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа преобладает над антиатеросклеротическим в отношении влияния на кардиоваскулярную безопасность [496].

Все эти благоприятные механизмы позволили предположить, что селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа могут быть полезны в лечении больных СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В исследовании J. Dziuba и соавторов (2014) были смоделированы эффекты селективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина в сравнении со стандартной терапией СД 2 типа на сердечно-сосудистый и микроваскулярные исходы [497]. Модель 20-летнего приема дапаглифлозина в дозе 10 мг/сутки в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами продемонстрировала возможность снижения риска ИМ на 13,8%, инсульта – на 9,1%, сердечно-сосудистой смерти – на 9,6%, общей смертности – на 5%.

Первое большое РКИ EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes events in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) завершилось в 2015 году, в котором была дана оценка влияния селективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – эмпаглифлозина в сравнении с плацебо на риск кардиоваскулярных событий у больных высокого сердечно-сосудистого риска [498]. В исследование было включено 7020 пациентов. Длительность наблюдения составила 3,1 года. Терапия, основанная на эмпаглифлозине,

привела к снижению риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 26% (95% ДИ 0,74–0,99, $p = 0,04$), сердечно-сосудистой смерти — на 38% (95% ДИ 0,49–0,77), госпитализаций вследствие ХСН — на 38% (95% ДИ 0,50–0,85), общей смертности — на 32% (95% ДИ 0,57–0,82). Между группами не было значимых различий по частоте ИМ и инсульта. У больных с исходной ХСН эмпаглифлозин не увеличивал риск госпитализаций, завершившихся сердечно-сосудистой смертью, или связанных с нефатальной декомпенсацией ХСН. Из побочных эффектов применение эмпаглифлозина сопровождалось повышением риска генитальных инфекций.

В дальнейшем был проведен систематический обзор и метаанализ 57 опубликованных исследований и 6 баз данных реальной клинической практики, в котором рассматривался риск развития сердечно-сосудистых событий, смертельных исходов, побочных эффектов при использовании 7 различных селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [499].

Установлено, что селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижают риск больших сердечно-сосудистых событий на 16% (95% ДИ 0,75–0,95, $p = 0,006$), сердечно-сосудистой смерти — на 37% (95% ДИ 0,51–0,77, $p < 0,0001$), ХСН — на 35% (95% ДИ 0,50–0,85, $p = 0,002$), общей смертности — на 29% (95% ДИ 0,61–0,83, $p < 0,0001$) без увеличения риска ИМ и стенокардии. Неожиданным результатом в анализе было увеличение риска инсульта на 30% (95% ДИ 1,00–1,68, $p = 0,049$), несмотря на антигипертензивный эффект этой группы препаратов. Основным побочным эффектом при использовании селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа были генитальные инфекции. Их риск в опубликованных исследованиях увеличивался в 2,88 раза, по анализу баз реальной клинической практики — в 4,75 раза [500–501].

В другом метаанализе G. Savarese и соавторов (2016), в который было включено 33 РКИ и включено 33370 больных СД 2 типа, применение селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа также привело к снижению риска общей смертности на 28% (95% ДИ 0,613–0,840), сердечно-сосудистой смерти — на 33% (95% ДИ

0,544–0,821), ИМ – на 20% (95% ДИ 0,668–0,965), ХСН – на 35% (95% ДИ 0,517–0,823) без увеличения риска инсульта (ОР 1,158, 95% ДИ 0,912–1,469) [502].

Отдельный субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME был выполнен с целью оценки риска ХСН при использовании эмпаглифлозина у больных СД 2 типа с исходной ХСН и без нее [78]. Среди 7020 больных СД 2 типа у 10,1% (706) больных исходно зарегистрирована недостаточность кровообращения. Госпитализации, связанные с ХСН, и сердечно-сосудистая смерть на фоне приема эмпаглифлозина в сравнении с плацебо встречались значительно реже (ОР 0,66, 95% ДИ 0,55–0,79, $p < 0,001$) в течение 3 лет наблюдения. Аналогичный эффект эмпаглифлозина наблюдался в подгруппах без исходной ХСН, независимо от приема препаратов для ее лечения или лечения СД 2 типа. Эмпаглифлозин улучшал и другие исходы, связанные с ХСН: снижался риск госпитализаций, связанных со смертельными исходами из-за недостаточности кровообращения, – на 39% (95% ДИ 0,47–0,79, $p < 0,001$), и общее количество госпитализаций – на 11% (95% ДИ 0,82–0,96, $p = 0,003$).

В рамках исследования EMPA-REG OUTCOME были также выявлены и нефропротективные эффекты эмпаглифлозина в сравнении с плацебо [79]. В исследование включались больные СД 2 типа со скоростью клубочковой фильтрации не ниже 30 мл/мин/1,73 м². Частота развития или ухудшения нефропатии была значительно ниже в группе эмпаглифлозина в сравнении с плацебо – на 39% (95% ДИ 0,53–0,70, $p < 0,001$), удвоение уровня сывороточного креатинина – на 44% (95% ДИ 0,39–0,79, $p = 0,0009$), впервые выявленная макроальбуминурия – на 38% (95% ДИ 0,54–0,72, $p < 0,0001$), потребности в заместительной почечной терапии – на 55% (95% ДИ 0,21–0,97, $p = 0,041$). Таким образом, эмпаглифлозин обеспечивал торможение развития или прогрессирования нефропатии у больных СД 2 типа очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Экспериментальные исследования показали, что ренопротективный эффект эмпаглифлозина реализуется за счет подавления гиперfiltrации, снижения риска развития воспалительных и фиброзных изменений в проксимальных клетках канальцев почки, антигипертензивного эффекта [503].

Следовательно, учитывая убедительные аргументы благоприятного влияния на сердечно-сосудистые события, в том числе ХСН, селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, прежде всего, эмпаглифлозина, следует рассматривать эту группу сахароснижающих препаратов как первую линию, наряду с метформином, в лечении больных СД 2 типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе при наличии ХСН, как было отмечено в новых Европейских рекомендациях по ХСН [504].

Антигипертензивная терапия

Артериальная гипертензия (АГ) играет ключевую роль как в развитии и прогрессировании ДБП, так и в развитии макроваскулярной патологии, что требует оптимизации контроля АД. По мере прогрессирования ДБП роль метаболических факторов снижается, и возрастает роль гемодинамических (АГ, внутриклубочковая гипертензия). В международных рекомендациях ESH/ESC 2018 г. по АГ сформулированы целевые уровни АД у пациентов с ХБП (таблица 7).

При сочетании АГ с ХБП указывается на обязательность замены тиазидных диуретиков на петлевые диуретики при снижении СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² (таблица 8), а также невозможность назначения двух блокаторов РААС.

Таблица 8

Целевые уровни АД у пациентов с ХБП

Возрастная группа	Диапазон целевого клинического САД, мм рт. ст.	Диапазон ДАД, мм рт. ст.
18–65 лет	цель < 140–130 <i>если переносимость хорошая</i>	< 80–70
65–79 лет	цель < 140–130 <i>если переносимость хорошая</i>	< 80–70
≥ 80 лет	цель < 140–130 <i>если переносимость хорошая</i>	< 80–70
Диапазон ДАД, мм рт. ст.	< 80–70	< 80–70

С позиций доказательной медицины у пациентов с ХБП уровень целевого систолического АД составляет <140 мм рт. ст., а целевой

Таблица 7

Применение сахароснижающих препаратов при ХБП и ХСН

Препарат	СКФ (мл/мин/1.73 м²)				ХСН
	ХБП 3а 45-60	ХБП 3б 30-45	ХБП 4 15-30	ХБП 5 <15 или диализ	
Метформин	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы (оценить риск и пользу)	Не показан		Коррекции дозы не требуется
Глибенкламид	Не показан				С осторожностью
Гликлазид и гликлизид МВ	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы	Не показан		Коррекции дозы не требуется
Глимепирид	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы	Не показан		Коррекции дозы не требуется
Гликовидон	Коррекции дозы не требуется				Коррекции дозы не требуется
Репаглинид	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы	Не показан		Не показан
Нателгинид	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы	Не показан		Не показан
Пиоглитазон	Коррекции дозы не требуется		Не показан		Не показан
Розиглитазон	Коррекции дозы не требуется		Не показан		Не показан
Ситаглиптин	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы			Коррекции дозы не требуется
Вилдаглиптин	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы	Не рекомен- дуется в виду отсутствия опыта применения		Не рекомендуется при ХСН класса IV, с осторожностью ХСН класса III
Саксаглиптин	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы			Не показан

Препарат	СКФ (мл/мин/1.73 м²)				ХСН
	ХБП 3а 45-60	ХБП 3б 30-45	ХБП 4 15-30	ХБП 5 <15 или диализ	
Линаглиптин	Коррекции дозы не требуется				Коррекции дозы не требуется
Эксенатид	Коррекции дозы не требуется	Не показан			Коррекции дозы не требуется
Лираглутид	Коррекции дозы не требуется, при- менять с осторожностью	Не показан			Коррекции дозы не требуется
Дулаглутид	Коррекции дозы не требуется	Не показан в виду отсутствия опыта применения			Не показан в виду отсутствия опыта применения
Акарбоза	Коррекции дозы не требуется	Не показан			Не показан в виду отсутствия опыта применения
Эмпаглифлозин	Коррекции дозы не требуется	Не показан			Коррекции дозы не требуется
Канаглифлозин	Не показан				Не рекомендуется при ХСН класса IV, с осторожностью ХСН класса III
Дапаглифлозин	Не показан				Не рекомендуется при ХСН класса III-IV в виду отсутствия опыта при- менения
Инсулины	Коррекция дозы				Коррекция дозы

уровень диастолического АД составляет <80 мм рт. ст.

Таблица 9

Алгоритм медикаментозного лечения АГ в сочетании с ХБП

Этапы терапии	Препараты	Примечания
ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² с наличием или отсутствием протеинурии)		
Начальная терапия Двойная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	ИАПФ или БРА + АК или ТД/ТПД (или петлевой диуретик*)	Назначение ББ возможно рассмотреть на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование.
2 этап Тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	ИАПФ или БРА + АК + ТД (или петлевой диуретик*)	
3 этап Тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке) + спиронолактон** или другой препарат	ИАПФ или БРА+АК+ТД + спиронолактон** (25-50 мг 1 раз в сутки) или другой диуретик, альфа- или бета-блокатор	

*- если рСКФ<30 мл/мин/1,73м²

** – предостережение: назначение спиронолактона сопряжено с высоким риском гиперкалиемии, особенно если исходно рСКФ <45 мл/мин/1,73 м², а калий ≥4,5 ммоль/л.

Следует отметить, что последние рекомендации ESH и KDIGO, предлагают индивидуализацию терапии в зависимости от переносимости лечения, показателей функции почек и электролитов, имеющейся сердечно-сосудистой патологии, риска прогрессирования ХБП, наличия или отсутствия ретинопатии.

АГ при СД носит Na-зависимый и объемзависимый характер, а развившаяся ДБП усиливает АГ следующими механизмами:

- задержка натрия
- чрезмерная активация РААС, по крайней мере, локальной в почках
- симпатическая гиперактивация
- замедление эндотелийзависимой вазодилатации

Эти механизмы определяют выбор антигипертензивных средств – ИАПФ, БРА, петлевые диуретики, блокаторы симпатической системы.

АГ при СД, являясь симптомом формирующейся почечной пато-

логии, в то же время представляет собой мощный фактор прогрессирования ДБП, определяющий нарастание альбуминурии, темпы снижения СКФ, выраженность склеротических изменений почечной ткани, повышенную смертность пациентов от уремии.

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является наиважнейшей в терапии почечной патологии у пациентов с СД, обеспечивая основной рено – и кардиопротективный эффект. ИАПФ стали первыми препаратами, внедренными в клиническую практику для блокирования активности РААС с целью профилактики развития и прогрессирования ДБП.

БРА действуют как антагонисты ангиотензина II в отношении AT1- рецепторов, опосредующих основные сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РААС при сохранении функции AT2-рецепторов, обеспечивающих дополнительное органопротективное действие. Заслуживает особого внимания тот факт, что ренопротективный эффект длительной терапии БРА в отличие от ИАПФ у пациентов с СД не зависит от полиморфизма гена АПФ. БРА реже вызывают гиперкалиемию за счет уменьшения канальцевой реабсорбции калия.

ИАПФ или БРА (но не в комбинации) необходимо рекомендовать для лечения пациентов с умеренной (30-299 мг/24 час) и значительной (>300 мг/24 час) альбуминурией. В лечении пациентов с СД с нормальным уровнем АД и альбуминурией уровней А2 и А3 также должны применяться ИАПФ или БРА. В этой ситуации снижение степени альбуминурии может считаться целью лечения диабетического поражения почек. Применение этих препаратов требует мониторинг калия и креатинина. Регулярный контроль экскреции альбумина позволит оценить эффективность терапии и прогрессирование патологии.

Почечная недостаточность не является противопоказанием для проведения терапии ИАПФ и БРА. Следует помнить, что их нефропротективные свойства находятся в прямой зависимости от длительности лечения, что снижает их эффективность при назначении на поздних стадиях почечной недостаточности и повышает риск побочных эффектов (нарастание гиперкреатининемии и уровня калия). Целесообразность назначения ИАПФ и БРА на стадии почечной недостаточности должна решаться в индивидуальном порядке. В этой ситуации обязателен кон-

троль калия и креатинина перед назначением этих препаратов, через 10 дней лечения и в последующем ежемесячно. Стойкое повышение уровня креатинина на 30-50% после снижения дозы препарата или его повышение более чем на 50% сразу после назначения препаратов может свидетельствовать о дестабилизации почечной гемодинамики и необходимости немедленной отмены блокаторов РААС.

Целевой уровень АД у большинства пациентов с СД с ДБП не удастся достичь без антигипертензивных препаратов других групп. Как правило, это многокомпонентная терапия с обязательным участием диуретиков.

Лечебные мероприятия, направленные на нормализацию липидного обмена, способствуют улучшению функции почек. Терапия ингибиторами редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарового-кофермента А – статинами – для поддержания целевых показателей липидного обмена наиболее эквивалента для профилактики сердечно-сосудистой патологии и прогрессирования ДБП. Наряду с эффективной коррекцией липидного обмена эти препараты обладают умеренным антипротеинурическим действием, подавляют выработку профиброгенных факторов. Согласно рекомендациям NKF-KDOQI применению статинов или комбинированной терапии статинами/эзитимибом снижает риск серьезных атеросклеротических событий у пациентов с СД и ХБП, включая лиц с трансплантированной почкой. Указанное руководство не рекомендует инициировать терапию статинами у пациентов с СД, находящихся на гемодиализе при отсутствии специфических сердечно-сосудистых показаний для их применения, что является крайне редкой клинической ситуацией. Целевой уровень ХС-ЛПНП у пациентов с СД на выраженных стадиях ХБП согласно рекомендациям ESH/ESC должен быть менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).

Дополнительные методы нефрокардиальной протекции

Антиагрегантная терапия

Дополнительно к основным нефропротективным средствам при ведении пациентов с СД с почечной патологией применяют и антиагреганты, прежде всего, с целью кардиопротекции. Стандарты мультифакторной терапии включают аспирин для пациентов с СД с почечной патологией для первичной и вторичной кардиоваскулярной

профилактики. Рекомендации ESH/ESC 2018 подтвердили их особую значимость для пациентов с ХБП в профилактике сердечно-сосудистых событий.

Коррекция анемии

Анемия – модифицируемый фактор риска прогрессирования ДБП и сердечно-сосудистых заболеваний. Коррекцию почечной анемии следует проводить эритропоэз-стимулирующими средствами (ЭСС), в сочетании с препаратами железа на додиализном этапе с целью уменьшения сердечно-сосудистой смертности, замедления прогрессирования ДБП повышения выживаемости, и качества жизни. Для пациентов с ХБП и анемией (независимо от возраста и стадии ХБП) при первичном обследовании включаются клинический анализ крови, включающий концентрацию гемоглобина, индексы эритроцитов, количество и дифференциальный подсчет лейкоцитов, количество тромбоцитов, абсолютное число ретикулоцитов; оценка уровня ферритина сыворотки, насыщения трансферрина сыворотки (НТС), уровней витамина В12 и фолатов в сыворотке. Анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин. Тяжесть анемии оценивается по гемоглобину, а не по гематокриту, поскольку последний относительно нестабилен, его измерения не стандартизованы и зависят от оборудования. Определение уровня эритропоэтина рутинно не используется для определения его недостаточности как причины анемии у пациентов с ХБП в большинстве клинических ситуаций. Эритропоэтическую активность можно оценить по абсолютному числу ретикулоцитов.

Коррекция дефицита железа пероральными или внутривенными препаратами может снизить выраженность анемии у пациентов с ХБП. Нескорректированный дефицит железа – важная причина пониженной чувствительности к терапии ЭСС. Важно выявлять дефицит железа, поскольку его коррекция может быстро компенсировать связанную с ним анемию, а исследование причин дефицита железа, которое должно последовать за его выявлением, может привести к установке диагноза. В отсутствие менструальных кровопотерь, истощение запасов железа и его дефицит могут быть связаны с кровопотерями через желудочно-кишечный тракт, вследствие задержки крови

в диализаторе и магистралах, при хирургических процедурах (таких как создание сосудистого доступа), частым забором крови, влиянием на абсорбцию железа противоязвенных и фосфат-связывающих препаратов, сниженной абсорбцией железа вследствие воспаления.

У пациентов с ХБП (додиализные стадии) и анемией, не получающих терапию железом или ЭСС, следует провести пробную терапию внутривенными препаратами железа или 1-3 месячный курс пероральных препаратов железа. Желательно добиться увеличения концентрации гемоглобина без начала терапии ЭСС, НТС $\leq 30\%$ и ферритина ≤ 500 нг/мл (мкг/л).

У взрослых пациентов с ХБП без диализа при концентрации гемоглобина < 100 г/л рекомендуется индивидуализировано принимать решение о начале терапии ЭСС на основании скорости снижения гемоглобина, предшествовавшем ответе на терапию железом, риска потребности в трансфузиях, рисков, связанных с терапией ЭСС, и наличия симптомов, относящихся к анемии.

У пациентов с ХБП 5 на диализе рекомендована терапия ЭСС для предотвращения падения гемоглобина ниже 90 г/л при концентрации гемоглобина 90 и 100 г/л. У некоторых пациентов обоснована инициация терапии ЭСС при гемоглобине выше 100 г/л для улучшения качества жизни.

У взрослых пациентов с ХБП не рекомендуется использовать ЭСС для поддержания концентрации гемоглобина выше 115 г/л. При дальнейшем его повышении до полной нормализации может увеличиться риск развития острого инфаркта миокарда, инсульта, гипертензии, повыситься частота тромбозов хронической артериовенозной фистулы. В процессе лечения необходим постоянный контроль функции почек (динамика СКФ и креатинина крови), АД, гидратации, кардиодинамики, скорости прироста гемоглобина, гематокрита, содержания железа в организме, электролитных показателей, факторов свертывания крови. У некоторых пациентов возможна индивидуализация терапии для поддержания концентрации гемоглобина выше 115 г/л для улучшения качества жизни. У всех взрослых пациентов, получающих ЭСС не рекомендовано намеренное увеличение концентрации гемоглобина выше 130 г/л.

При выборе ЭСС необходимо основываться на информации по

фармакодинамике, безопасности, данных по клиническим исходам, стоимости и доступности. Следует использовать только ЭСС, одобренные независимым регуляторными органами. Среди «копийных» образцов ЭСС следует использовать только истинные биоаналоги.

Не рекомендуется использование в качестве дополнительной терапии анемии андрогенов, витамина С, витамина D, витамина Е, фолиевой кислоты, L-карнитина и пентоксифиллина.

При лечении хронической анемии рекомендуется избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации общих рисков, связанных с их использованием. Это особенно важно для пациентов, подходящих для трансплантации, для минимизации риска аллосенсибилизации.

Коррекция гиперкалиемии

Объектом активной терапии должна оставаться гиперкалиемия. При уровне калия более 5,5 ммоль/л наряду с диетическими ограничениями рекомендуется применение ионообменных смол (полистиролсульфонат натрия внутрь 15 г 4 раза в день), петлевых диуретиков. При более значимом повышении уровня калия, угрожающим остановкой сердца (на ЭКГ – удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, сглаженность волн Р) решается вопрос о проведении гемодиализа.

Коррекция фосфорно-кальциевого гомеостаза

Нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза ответственны за развитие остеодистрофии, кальцификацию сосудов и мягких тканей, повышения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Существенные достижения в расшифровке механизмов их развития, включая открытие фосфатурических гормонов, подходы в коррекции с использованием принципиально новых фармакологических препаратов (активаторы рецепторов витамина D, не содержащие кальций фосфатбиндеры (севеламер, лантата карбонат), кальциймиметики) сформировали новую концепцию – «минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек – МКН-ХБП». Снижение массы функционирующей почечной ткани ведет к уменьшению продукции кальцитриола, гипокальциемии, гиперфосфатемии, повышению уровня паратгормона (ПТГ), развитию вторичного гиперпаратиреоза. Коррекция этого состояния требует соблюдения гипофосфатной ди-

еты, применения фосфатсвязывающих препаратов, метаболитов витамина D и их аналогов, кальцимиметиков. При СД 1 типа ситуация осложняется высокой частотой низкообменной формы ренальной остеодистрофии, проявляющейся остеомалацией и адинамическим заболеванием скелета, главная роль в развитии которой принадлежит дефициту инсулина.

Согласно рекомендациям KDIGO измерение уровня кальция, фосфора, ПТГ, щелочной фосфатазы должно проводиться ежегодно у взрослых при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3б-5) для определения базовых значений и дальнейшего прогноза.

У лиц со СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3б-5) рекомендовано поддерживать уровень фосфора в пределах нормальных значений по данным локальных лабораторий. При значениях интактного ПТГ выше нормального уровня, прежде всего, необходимо дать оценку гиперфосфатемии, гипокальциемии и дефициту витамина D.

Не рекомендуется рутинное назначение витамина D или его аналогов в отсутствие документально подтвержденного дефицита для подавления повышенного уровня ПТГ у лиц с ХБП до диализа. Не рекомендуется назначение бифосфонатов лицам со СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4-5) в отсутствие очень серьезных клинических показаний. У лиц со СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² не предлагается рутинно выполнять измерение показателей минеральной плотности кости, поскольку они не предсказывают риск переломов (как в общей популяции) и не позволяют определить тип почечной остеодистрофии.

Показания к проведению экстракорпоральных методов лечения

Терминальная почечная недостаточность при ДБП определяются раньше, чем у пациентов с иной почечной патологией, поскольку при СД задержка жидкости, нарушение азотистого и электролитного баланса развивается при более высоких значениях СКФ. При снижении СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м², тяжелой гипергидратации с риском развития отека легких, серозите, выраженном зуде, метаболическом ацидозе, нарастании белково-энергетической недостаточности, электролитных нарушений, неконтролируемом АД, изменении ментального статуса на фоне уремической интоксикации необходимо оценить показания и противопоказания к применению методов

заместительной терапии: гемодиализ, перитонеального диализа и трансплантации почки.

Выбор диализной терапии должен быть индивидуальным. При этом следует учитывать как социальные, так и медицинские аспекты предстоящей диализной терапии. При отсутствии противопоказаний необходимо ориентировать пациентов на перспективу пересадки почки, рассматривая гемодиализ или перитонеальный диализ как временный этап при подготовке к трансплантации. Согласно рекомендациям KDIGO имеются преимущества при трансплантации почки от живого донора лицам со СКФ <20 мл/мин/1,73 м² при убедительном свидетельстве необратимого прогрессирования ХБП в течение последних 6-12 месяцев. Этот метод ЗПТ обеспечивает полное излечение от почечной недостаточности на период функционирования трансплантата, лучшую реабилитацию и выживаемость.

Заключение

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.

Список использованной литературы

1. McCullough P. A., Haapio M., Mankad S. et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – 1777–1784.
2. McAlister F. A., Stewart S., Ferrua S., McMurray J. J. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 810–819.
3. Increased prevalence of coronary artery disease, silent myocardial ischemia, complex ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, mitral annular calcium, and aortic valve calcium in patients with chronic renal insufficiency / M. Das, W. S. Aronow, J. A. McClung [et al.] // *Cardiol Rev.* – 2006. – № 14. – P. 14–17.
4. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference / S. M. Bagshaw, D. N. Cruz, N. Aspromonte [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. – № 25. – P. 1406–1416.
5. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis / A. Lindner, B. Charra, D. J. Sherrard, B. H. Scribner // *N Engl J Med.* – 1974. – № 29. – P. 697–701.
6. Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E, Mukherjee D, et al. Prognostic Value of Treatment and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome // *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol. 99(7). – P. 939–42.
7. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T. et al. 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. – Vol. 27(10). – P. 1216–1222.
8. Терентьев В.П., Чесникова А.И. Оценка эффективности применения карведилола в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью // *Южно-Российский медицинский журнал.* – 2004. – Т.2. – С. 80–83.
9. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, Lichtman JH, et al. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? // *J Card Fail.* – 2003. – Vol. 9(1). – P. 13–25.

10. Campbell RC, SuiX, Filippatos G, Love TE, et al. Association of chronic kidney disease with outcome in chronic heart failure: a propensity-matched study // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24(1). – P. 186-93.
11. Coresh IJ, Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease is common: What do we do next? // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – Vol. 23(4). – P. 1122-1125.
12. Ravid M., Lang R., Rachmani R. et al. Long-term renoprotective effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in noninsulin-dependent diabetes mellitus: AF-year follow-up study // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 156. – P. 286–289.
13. Остроумова О.Д. Поражение почек при сахарном диабете и артериальной гипертонии: фокус на микроальбуминурию // *Медицинский бюллетень. Актуальные вопросы артериальной гипертензии.* – 2003. – Т.2. – С. 4-7.
14. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardiorenal syndrome // *JACC.* – 2008. – Vol. 52 (19). – P. 1527–1539.
15. Мухин Н. А., Моисеев В. С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // *Вестник РАМН.* – 2003. – Т.11 – С. 50–55.
16. Березинец О.Л. Современные аспекты развития и прогрессирования ишемической болезни сердца у больных хронической болезнью почек (обзор) / О.Л. Березинец, А.Н. Россоловский, Б.И. Блюмберг // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 72–75.
17. Richardson DR, Lane DJ, Becker EM, et al. Mitochondrial iron trafficking and the integration of iron metabolism between the mitochondrion and cytosol // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2010. – Vol. 107. – P. 10775–10782.
18. McCullough P. A., Haapio M., Mankad S. et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1777–1784.
19. Bagshaw S. M., Cruz D. N., Aspromonte N. et al. Epidemiology of cardio-renal renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1406–1416.
20. Balla J, Vercellotti GM, Jeney V, Yachie A, et al. Heme, heme

oxygenase, and ferritin: how the vascular endothelium survives (and dies) in an iron-rich environment // *Antioxid Redox Signal.* – 2007. – Vol. 9. – P. 2119–2137.

21. Бова А.А. Хроническая болезнь почек как независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии // *Военная медицина.* – 2014. – No 2. – С.15–21.

22. Ronco C., McCullough P. A., Anker S. D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // *European Heart Journal.* – 2010. – Vol.31. – P.703–711.

23. McCullough P. A., Wolyn R., Rocher L. L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, relationship to mortality // *Am J Med.* – 1997. – Vol.103. – P.368–375.

24. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения / С.С. Нагайцева, М.Ю. Швецов, А.Н. Герасимов [и др.] // *Альманах клинической медицины.* – 2014. – No 30. – С.37–45.

25. Daveport A., Anker S. D., Mebazaa A. et al. ADQI 7: the clinical management of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI consensus conference // *Nephrol Dial Transplant.* 2010. – Vol.25. – P. 2077–2089.

26. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2014. – Т.10, No 1. – С.83–91.

27. Jelani QU, Katz SD. Treatment of anemia in heart failure: potential risks and benefits of intravenous iron therapy in cardiovascular disease // *Cardiol Rev.* – 2010. – Vol.18. – P. 240–250.

28. Wasse H., Gillen D. L., Ball A. M. et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end-stage renal disease patients // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1455–1461.

29. Elliott M. J., Zimmerman D., Holden R. M. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates // *Am J Kidney Dis.* – 2007. – Vol.50. – P. 433–440.

30. Rooyackers TM, Stroes ES, Kooistra MP, et al. Ferric saccharate induces oxygen radical stress and endothelial dysfunction in vivo // *Eur J Clin Invest.* – 2002. – Vol. 32, Suppl 1. – P. 9–16.

- 31.** Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J. et al. Effect of hemoglobin level in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int.* – 2000. – Vol.58. – P.1325–1335.
- 32.** Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т.10, No 1. – С.83-91.
- 33.** Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. et al. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited // *Eur. Heart. J.* – 2005. – 26. –11-17.
- 34.** Brewster U.C., Setaro J.F., Perazella M.A. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states // *Am. J. Med. Sci.* –2003. – Vol. 326. - P. 15–24.
- 35.** Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1737–1744.
- 36.** Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. A Clinical Update From Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A. Herzog Charles, W. Asinger Richard, K. Alan Berger // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80 (6). – P. 572–586.
- 37.** Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* –2010. – № 31. – P. 703–711.
- 38.** Increased prevalence of coronary artery disease, silent myocardial ischemia, complex ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, mitral annular calcium, and aortic valve calcium in patients with chronic renal insufficiency / M. Das, W. S. Aronow, J. A. McClung [et al.] // *Cardiol Rev.* – 2006. – № 14. – P. 14–17.
- 39.** Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance // *Eur J Heart Fail.* – 2008. – Vol.10. – P.188–195.
- 40.** Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart

failure on renal function and survival // *Circulation*. – 2010. – Vol.122. – P. 265–272.

41. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / K. Matsushita, Van d V., B. C. Astor [et al.] // *Lancet*. – 2010. – № 375. – P. 2073–2081.

42. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency / A. Tessone, S. Gottlieb, I. M. Barbash [et al.] // *Cardiology*. – 2007. – № 108 (3). – P. 193–199.

43. Wright R. S., Reeder G. S., Herzog C. A. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination // *Ann Intern Med*. – 2002. – № 137 (7). – P. 563–570.

44. Marenzi G., Cabiati A., Assanelli E. Chronic kidney disease in acute coronary syndromes // *World J Nephrol*. – 2012. – № 1 (5). – P. 134–145.

45. Fox C. S., Muntner P., Chen A. Y. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry // *Circulation*. – 2010. – № 121. – P. 357–365.

46. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction / J. A. Wong, S. G. Goodman, R. T. Yan [et al.] // *Eur Heart J*. – 2009. – № 30. – P. 549–557.

47. Impact of Renal Insufficiency in Patients Undergoing Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction / H. M. Sadeghi, G. W. Stone, C. L. Grines [et al.] // *Circulation*. – 2003. – № 108. – P. 2769–2775.

48. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. A Clinical Update From Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A. Herzog Charles, W. Asinger Richard, K. Alan Berger // *Kidney Int*. – 2011. – Vol. 80 (6). – P. 572–586.

49. Koh Y. S., Jung H.O., Park M.W. Comparison of Left Ventricular Hypertrophy, Fibrosis and Dysfunction According to Various Disease Mechanisms such as Hypertension, Diabetes Mellitus and Chronic Renal Failure // *J Cardiovasc Ultrasound*. – 2009. – № 17 (4). – P. 127–34.

50. Briet M., Schiffrin. E. L. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system // *Nat Rev Nephrol.* – 2010. – № 6. – P. 261–273.
51. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease / O.Gutierrez, T. Isakova, E. Rhee [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2005. – № 16 (7). – P. 2205–2215.
52. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans / A. Redheuil, W. C. Yu, C. O. Wu [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – № 55. – P. 319–326.
53. Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease / D. Sengstock, R. L. Sands, B. W. Gillespie [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – № 25 (3). – P. 853–861.
54. Tang WH, Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure // *Heart.* – 2010. – Vol. 96. – P. 255–260.
55. Liu I. T., Wu J. S., Yang Y. C. Mild chronic kidney disease associated with greater risk of arterial stiffness in elderly adults // *J Am Geriatr Soc.* – 2013. – № 61 (10). – P. 1758–62.
56. Rajendran P. The Vascular Endothelium and Human Diseases / Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. // *Int J Biol Sci.* – 2013. – № 9 (10) – P.1057-1069.
57. Lavi, S. Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques / S. Lavi, J.H. Bae, C.S. Rihal [et al.] / *Heart.* – 2009. – Vol. 95, №18. – P. 1525–1530.
58. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine / M. I. Yilmaz, M. Saglam, K. Caglar // *Am J Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 42–50.
59. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction / J. A. Suwaidi, S. Hamasaki, S. T. Higano [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 9. – P. 948–954.
60. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension / F. Perticone [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 821–825.
61. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the

Hoorn study / F. Stam [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. Vol.17. – P.537–545.

62. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study / M. J. Landray, D. C. Wheeler, G. Y. Lip [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2004. – № 43. – P. 244–253.

63. Kocyigit I., Kaya M. G., Orscelik O. Early arterial stiffness and inflammatory bio-markers in normotensive polycystic kidney disease patients // J Am J Nephrol. – 2012. – № 36 (1). – P. 11–18.

64. Rabelink T. J., de Boer H. C., van Zonneveld A. J. Endothelial activation and circulating markers of endothelial activation in kidney disease // Nature Reviews Nephrology. – 2010. – Vol. 6, № 7. – P. 404–414.

65. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 67–72.

66. Smirnov A. V., Petrishchev N. N., Mnuskina M. M. Endothelial dysfunction and apoptosis at early stage of chronic kidney disease // Ter Arkh. – 2012. – № 84 (6). – P. 9–15.

67. Kato K., Yonetsu T., Abtahian F. Nonculprit coronary plaque characteristics of chronic kidney disease // Circ Cardiovasc Imaging. – 2013. – № 6 (3). – P. 448–56.

68. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study / T. Nakano, T. Ninomiya, S. Sumiyoshi [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2010. – № 55. – P. 21–30.

69. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination / T. Ohtake, S. Kobayashi, H. Moriya [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2005. – № 16. – P. 1141–1148.

70. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: the heart and soul study / J. H. Ix, M. G. Shlipak, H. H. Liu [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2003. – № 14. – P. 3233–3238.

71. Pelisek J., Hahntow I. N., Eckstein H. H. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability // JVasc Surg. – 2011. – № 54 (6). – P. 1643–1649.

72. Baber U., Stone G. W., Weisz G. Coronary plaque composition,

morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes // JACC Cardiovasc Imaging. – 2012. – № 5 (3 Suppl). – P. 53–61.

73. Virmani R., Burke A. P., Farb A. Pathology of the vulnerable plaque // J Am Coll Cardiol. – 2006. – № 47. – P. 13–18.

74. Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis / W. Gregg, M. D. Stone, Maehara Akiko [et al.] // N Engl J Med. – 2011. – № 364. – P. 226–235.

75. Budoff M. J., Rader D. J., Reilly M. P. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study // Am J Kidney Dis. – 2011. – № 58. – P. 519–526.

76. Смирнов А. В., Волков М. М., Добронравов В. А. Значимость цинакальцета в коррекции нарушений фосфорно-кальциевого баланса у больных с хронической болезнью почек // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 15–18.

77. Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease / D. E. Weiner, H. Tighiouart, E. F. Elsayed [et al.] // Kidney Int. – 2008. – № 73. – P. 1406–1412.

78. Tsirpanlis G. Is inflammation the link between atherosclerosis and vascular calcification in chronic kidney disease? // Blood Purif. – 2007. – № 25 (2). – P. 179–182.

79. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad / J. J. Carrero, S. H. Park, J. Axelsson [et al.] // Semin Dial. – 2009. – № 22. – P. 381–386.

80. Recio-Mayoral A., Banerjee D., Streather C. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease—a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients // Atherosclerosis. – 2011. – № 2. – P. 446–451.

81. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease / M. Tonelli, F. Sacks, M. Pfeffer [et al.] // Kidney Int. – 2005. – № 68. – P. 237–245.

82. Dounousi E. Mononuclear leukocyte apoptosis and inflammatory markers in patients with chronic kidney disease / E. Dounousi, E. Kolioussi. // Am J Nephrol. – 2012. – № 6. – P. 531–536.

83. Nadra I., Mason J. M., Philippidis P. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase

C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? // *Circ Res.* – 2005. – № 96. – P. 1248–1256.

84. Glass K. C., Witztum J. L. Atherosclerosis: the road ahead // *Cell.* – 2001. – № 104. – P. 503–516.

85. Bostrom K. Proinflammatory vascular calcification // *Circ Res.* – 2005. – № 96. – P. 1219-1220.

86. Naito K., Anzai T., Yoshikawa T. Impact of chronic kidney disease on postinfarction inflammation, oxidative stress, and left ventricular remodeling // *J Card Fail.* – 2008. – № 10. – P. 831-838.

87. Wallace KB, Hausner E, Herman E, Holt GD, MacGregor JT et al. Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity // *Toxicol Pathol.* – 2004. – Vol.32(1). – P. 106-121.

88. Palazzuoli A, McCullough PA, Ronco C, Nuti R. Kidney disease in heart failure: the importance of novel biomarkers for type 1 cardiorenal syndrome detection // *Intern Emerg Med.* – 2015. – Vol.10. – P. 543-554.

89. Pruetz 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. – Vol.11. – P. 80-89.

90. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury // *Nephron Clin Pract.* – 2014. – Vol.127(1–4). – P. 94-100.

91. 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.

92. 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. – Vol. 26. – P. 946-956.

93. McCullough PA, Jefferies JL. Novel markers and therapies for patients with acute heart failure and renal dysfunction // *Am J Med.* – 2015. – Vol.128. – P. 312.

94. 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. – P. 1217-1224.

95. Ruett 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. – Vol.11. – P. 80-89.
96. 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. – Vol.106. – P. 416-422.
97. Palazzuoli A, McCullough PA, Ronco C, Nuti R. Kidney disease in heart failure: the importance of novel biomarkers for type 1 cardiorenal syndrome detection // *Intern Emerg Med.* – 2015. – Vol.10. – P. 543-554.
98. Bucholz EM, Whitlock RP, Zappitelli M, Devarajan P, Eikelboom J et al. Cardiac biomarkers and acute kidney injury after cardiac surgery // *Pediatrics.* – 2015. – Vol.135. – P. 945-956.
99. 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. – Vol.11. – P. 80-89.
100. Zhu ZD, Sun T. Association between growth differentiation factor-15 and chronic heart failure in coronary atherosclerosis patients // *Genet Mol Res.* – 2015. – Vol.14. – P. 2225-2233.
101. Vianello A, Caponi L, Galetta F, Franzoni F, Taddei M et al. b2-Microglobulin and TIMP1 Are Linked Together in Cardiorenal Remodeling and Failure // *Cardiorenal Med.* – 2015. – Vol. 5. – P. 1-11.
102. 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. – Vol.443. – P.108-113.
103. 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. – Vol. 5. – P. 763-779.
104. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury // *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 463-493.
105. Ouquegneau A, Krzesinski JM, Delanaye P, Cavalier E. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome // *Clin Chim Acta.* – 2015. – Vol. 443. – P. 100-107.
106. 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. – Vol.1. – P. 200-208.

- 107.** Adiyanti SS, Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) biomarker // *Acta Med Indones.* – 2012. – Vol. 44. – P. 246-255.
- 108.** 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. – Vol. 18. – P. 543-551.
- 109.** Bonomini F, Foglio E, Rodella LF, Rezzani R. Clinical biomarkers in kidney diseases // *Front Biosci (Schol Ed).* – 2010. – Vol. 2. – P.591-615.
- 110.** 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. – Vol.56. – P.174-179.
- 111.** 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. – Vol. 6, №17(1). – R25.
- 112.** 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. – Vol. 189. – P. 932-939.
- 113.** Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI) // *Int J Artif Organs.* – 2008. – Vol. 31. – P.166–178.
- 114.** Yang L, Brooks CR, Xiao S, Sabbisetti V, Yeung MY et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney // *J Clin Invest.* – 2015. – Vol.125. – P.1620-1636.
- 115.** 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. – Vol.74. – P. 613-621.
- 116.** Tonelle C.A, Edwards R.G., stowe H.J., et al. Partial amino acid sequence of two forms of human post-gamma globulin // *Biochemical Biophysical Research Communications.* – 1979. – Vol. 86(3). – P.613–619.
- 117.** Rawlings N.D., Barrett A.J. Evolution of proteins of the cystatin superfamily // *Journal of molecular Evolution.* – 1990. – Vol. 30. – P. 60–71.
- 118.** Hall A., et al. Structural basis for the biological specificity of cystatin C // *Journal of Biological Chemistry.* – 1995. – Vol. 270. – P. 5115–5121.
- 119.** Brown W., Dziegielewska K.M. Friends and relations of the cystatin

superfamily – new members and their evolution // Protein science. – 1997. – Vol. 6. – P. 5–12.

120. Chudleigh R.A., Ollerton R.L., Dunseath G., et al. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52. – P.1274–1278.

121. Newman D.J., Thakkar H., Edwards R.G., et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine for glomerular filtration rate // Kidney Int. – 1995. – Vol.47. – P. 312–318.

122. Shlipak M.G. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in chronic kidney disease: influence of body composition // Nat Clin Pract Nephrol. – 2007. – Vol. 3(4). – P.188–189.

123. Vervoort G., Willems H.L., Wetzels J.F. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (mDRD) prediction equation // Nephrol Dial Transplant. – 2002. – Vol.17. – P. 1909–1913.

124. Pierrat A., Gravier E., Saunders C., et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft–Gault, schwartz and modification of Diet in Renal Disease formulas // Kidney Int. – 2003. – Vol. 64. – P.1425–1436.

125. Xie D., Joffe M.M., Brunelli S.M., et al. A comparison of change in measured and estimated glomerular filtration rate in patients with non-diabetic kidney disease // Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P.1332– 1338.

126. Riordan S.E., Webb M.C., Stowe H.J., et al. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients // Ann Clin Biochem. – 2003. – Vol.40. – P. 648–655.

127. Fontsero N., Esteve V., Saurina A., et al. The search for a new marker of renal function in older patients with chronic kidney disease stages 3–4: usefulness of cystatin C-based equations // Nephron Clin Pract. – 2009. – Vol.112(3). – P. 164–170.

128. Hojs R., Bevc S., Ekart R., et al. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease // Clin Nephrol. – 2008. – Vol. 70(1). – P. 10–17.

129. Kravaritou M., Thanopoulou A., Karamanos B., et al. Evidence

that even "normal" albuminuria may denote incipient GFR reduction in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2009. – Vol. 85(3). – P. 317–321.

130. Watanabe S., Okura T., Liu J., et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension // *Hypertens Res.* – 2009. – Vol.26. – P. 895–899.

131. Grubb A., Bjork J., Lindstrom V., et al. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft–Gault formula // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2005. – Vol. 65(2). – P.153–162.

132. Reinhard M., Erlandsen E.J., Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2009. – Vol. 69(8). – P. 831–836.

133. Mussap M., Dalla Vestra M., et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients // *Kidney Int* 2002. – Vol.61(4). – P. 1453–1461.

134. Herget-Rosenthal S., Bokenkamp A., Hofmann W., et al. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? // *Clin Biochem.* – 2007. – Vol. 40(3–4). – P. 153–161.

135. Stevens L.A., Coresh J., Schmid C.H., et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51(3). – P. 395–406.

136. Oddoze C., Morange S., Portugal H., et al. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes // *Am J Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 38(2). – P. 310–316.

137. Tidman M., Sjostrom P., Jones I., et al. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – Vol.23(1). – P.154–160.

138. Rigalleau V., Raffaitin C., Gin H., et al. Accounting for body composition does not improve cystatin C estimation of GFR in diabetic subjects with CKD // *Am J Kidney Dis.* – 2007. – Vol.49(4). – P. 560.

139. Perlemoine C., Beauvieux M.C., Rigalleau V., et al. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function // *Metabolism* 2003. – Vol. 52(10). – P.1258–1264.

- 140.** Jerums G., Premaratne E., Panagiotopoulos S., et al. New and old markers of progression of diabetic nephropathy // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2008. – Vol. 82(suppl 1). – P. 30–37.
- 141.** Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. М., – 2016. – 608 с.
- 142.** Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции // *Клиническая нефрология.* – 2014. – Vol.2. – С. 4–29.
- 143.** Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A. et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11(7). – e0158765.
- 144.** Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention // *The Lancet.* – 2013. – Vol.382, 9889. – P. 339–352.
- 145.** Subbiah A.K., Chhabra Y.K., Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup // *Heart Asia.* – 2016. – Vol. 8(2). – P. 56–61.
- 146.** Inker L.A., Astor B.C., Fox C.H., et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2014. – Vol. 63(5). – P. 713–735.
- 147.** Тареева И.Е. Нефрология. Практическое руководство. М. – 2000. – Т2. – 688 с.
- 148.** Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. Диагностика и лечение болезней почек. М. – 2011. – 384 с.
- 149.** Levey A.S., Perrone R.D., Madias N.E. Serum creatinine and renal function // *Annu. Rev. Med.* – 1988. – Vol.39. – P. 465–490.
- 150.** Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron.* – 1976. – Vol. 16(1). – P. 31–41.
- 151.** Jelliffe R.W. Letter: creatinine clearance: bedside estimate // *Ann. Intern. Med.* – 1973. – Vol. 79(4). – P. 604–605.
- 152.** Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol.130. – P.461–470.
- 153.** Hsu C.Y., Chertow G.M., Curhan G.C. Methodological issues in

studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency // *Kidney Int.* – 2002. – Vol.61. – P. 1567–1576.

154. Kassirer J.P. Clinical evaluation of kidney function – glomerular function // *N. Engl J. Med.* – 1971. – Vol. 285. – P. 385–389.

155. Levey A.S. Measurement of renal function in chronic renal disease // *Kidney Int.* – 1990. – Vol. 38. – P.167–184.

156. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // *Circulation.* – 2003. – Vol.108. – P. 2154–69.

157. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 681–689.

158. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients < or >65 years of age with heart failure // *Am J Cardiol.* – 2000. – Vol. 85. – P.1110–1113.

159. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure // *J Card Fail.* – 2002. – Vol. 8. – P.136–41.

160. Forman DE, Butler J, Wang Y et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 61–67.

161. Ronco C, Haapio M, Huse AA et al. Cardiorenal Syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1527–1539.

162. Kociol R, Rogers J, Shaw A Organ Cross Talk in the Critically Ill: The Heart and Kidney // *Blood Purif.* – 2009. – Vol. 27. – P. 311–320.

163. Natali A, Pucci G, Boldrini B Metabolic syndrome: at the crossroads of cardiorenal risk // *J nephrology.* – 2009. – Vol. 22. – P. 29–38.

164. Мухин, Н. А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболевании сердечно-сосудистой системы и почек // *Тер архив.* – 2004. – No 6. – С. 39–46.

165. Мухин, Н. А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // *Тер ар-*

хив. –2007. – No 6. – С. 5–10.

166. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system // *Circulation*. – 2007. – Vol.3, No 116(1). – P. 85-97.

167. Parikh, C.R. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction // *Arch Intern Med*. – 2008. – Vol. 168(9). – P. 987–995.

168. Lee, S.H. Clinical outcomes and therapeutic strategy in patients with acute myocardial infarction according to renal function: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry // *Circ J*. – 2008. – Vol.72(9). – P. 1410–1418.

169. Santopinto J.J. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE) // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P.1003–1008.

170. Fox, K.A.A. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes // *Ann Intern Med*. – 2007. – Vol.147. – P. 304–310.

171. Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry // *Circulation*. – 2010. – Vol.121(3). – P. 357-65.

172. Efendigil, M.C. Changes in glomerular filtration rate following myocardial infarction I // *Cardiovasc Res*. – 1975. – Vol. 9(6). – P. 741–74

173. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease // *Ann Intern Med*. – 2006. – Vol. 145. – P. 237-46.

174. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R et al Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons // *N. Engl. J. Med*. – 2005. – Vol. 352. – P. 2049-2060.

175. Ix JH, Shlipak GM, Chertow GM et al. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the heart and soul study // *Circulation*. – 2007. – Vol.115. – P. 173-179.

- 176.** Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk // Clin Chem. – 2009. – Vol. 55(11). – P. 1932-1943
- 177.** Liu J, Sukhova GK, Sun JS et al. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol.24. – P. 1359-1366.
- 178.** Lutgens SP, Cleutjens KB, Daemen MJ, Heeneman S. Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease // Faseb J. – 2007. – Vol. 21.– P. 3029-3041.
- 179.** Shi GP, Sukhova, GK. Grubb A et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 104.– P. 1191-1197.
- 180.** Lindholt JS, Erlandsen EJ, Henneberg EW. Cystatin C deficiency is associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms // Br. J. Surg. – 2001. – Vol. 88. – P.1472-1475.
- 181.** Taleb S, Lacasa D, Bastard JP et al. Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis // FASEB J. – 2005. – Vol. 19. – P. 1540–1542.
- 182.** Sukhova GK, Wang B, Libby P et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice // Circ. Res. – 2005. – Vol. 96. – P. 368-375.
- 183.** Gu FF, Lü SZ, Chen YD et al. Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an in vivo study using intravascular ultrasound // Chin Med J (Engl). – 2009. – Vol. 122(23). – P. 2820-2826.
- 184.** Bengtsson E, To K, Hakansson T et al. Lack of the cysteine protease inhibitor cystatin C promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 2151- 2156.
- 185.** Rifkin DE, Katz R, Chonchol M et al. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly // Nephrol Dial Transplant. – 2010. – Vol. 25(5). – P.1560-1567.
- 186.** McManus D, Shlipak M, Ix JH et al. Association of cystatin C with poor exercise capacity and heart rate recovery: data from the heart and soul study // Am J Kidney Dis. – 2007. – Vol. 49(3). – P. 365-372.
- 187.** Deo R, Shlipak MG, Ix JH et al Association of cystatin C with ischemia in patients with coronary heart disease. Clin Cardiol. – 2009. – Vol. 32(11). – P. 18-22.

- 188.** Grosset D.G., Georgiadis D., Abdullah I., Bone I., Lees K.R. Doppler emboli signals vary according to stroke subtype // *Stroke*. – 1994. – 25. – P. 382–384.
- 189.** Fuentes B., Garces M.C., Diez Tejedor E. et al. Endothelial dysfunction markers in stroke patients // *Cerebrovasc. Dis.* – 2002. – 13 (Suppl. 3). – P. 31.
- 190.** Kjeldsen L. et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 10425–10432.
- 191.** Stoesz S.P., Gould M.N. Overexpression of neu-related lipocalin (NRL) in neuinitiated but not ras or chemically initiated rat mammary carcinomas // *Oncogene*. – 1995. – Vol. 11. – P. 2233–2241.
- 192.** Liu Q. et al. Uterocalin: a mouse acute phase protein expressed in the uterus around birth // *Mol. Reprod. Dev.* – 1997. – Vol. 46. – P. 507–514.
- 193.** Triebel S. et al. A 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase // *FEBS Lett.* – 1992. – Vol. 314. – P. 386–388.
- 194.** Cowland J.B., Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans // *Genomics*. – 1997. – Vol. 45. – P. 17–23.
- 195.** Schmidt-Ott K. M., Mori K., Li J.Y., Kalandadze A. et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 407–413.
- 196.** Yan L. et al. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 37258–37265.
- 197.** Tong Z. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor // *Biochem. J.* – 2002. – Vol. 391. – P. 441–448.
- 198.** Yan Q.W., Yang Q., Mody N. et al. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56(10). – P. 2533–2540.
- 199.** Wang Y., Lam K.S., Kraegen E.W. et al. Lipocalin-2 is an

inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53(1). – P. 34–41.

200. Zhang J., Wu Y., Zhang Y., Leroith D. et al. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 22(6). – P. 1416–1426.

201. Tan B.K., Adya R., Shan X. et al. Ex vivo and in vivo regulation of lipocalin-2, a novel adipokine, by insulin. Lipocalin-2 is upregulated by insulin via phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase signaling pathways // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32(1). – P. 129–131.

202. Gwira J.A., Wei F., Ishibe S., Ueland J.M., Barasch J., Cantley L.G. Expression of neutrophil gelatinase associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 7875–7882.

203. Hanai J., Mammoto T., Seth P., Mori K., Karumanchi S.A., Barasch J., Sukhatme V.P. Lipocalin 2 diminishes invasiveness and metastasis of Ras-transformed cells // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P.13641–13647.

204. Hrabá-Renevey S. et al. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism // *Oncogene.* – 1989. – Vol. 4. – P. 601–608.

205. Matthaeus T. et al. Co-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and matrix metalloproteinase-9 in the post ischemic rat kidney // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol.12. – P. 787A.

206. Mishra J. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. – Vol.14. – P. 2534–2543.

207. Amin R.P. et al. Identification of putative gene based markers of renal toxicity // *Environ Health Perspect.* – 2004. – Vol.112. – P. 465–479.

208. Mishra J. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 307–315.

209. Mishra J., Mori K., Ma Q. et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 3073–3082.

210. Mori K. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron

complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 610–621.

211. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2006. – Vol. 15. – P. 442–449.

212. Cowland J.B., Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans // Genomics. – 1997. – Vol. 45. – P. 17–23.

213. Cowland J.B., Sorensen O.E., Schested M. et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is upregulated in human epithelial cells by IL-1 β but not by TNF- α // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171. – P. 6630–6639.

214. Meldrum K.K., Hilw K., Meldrum D.R. et al. Simulated ischemia induced renal tubular cell apoptosis through a nuclear factor- κ B dependent mechanism // J. Urol. – 2002. – Vol. 168. – P. 248–252.

215. Haussler U., von Wichert G., Schmid R.M. et al. Epidermal growth factor activates nuclear factor- κ B in human proximal tubule cells // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2005. – Vol. 280. – P. 808–815.

216. Nickolas T.L., Barasch J., Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2008. – Vol. 17. – P. 127–132.

217. Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H., Sitniewska E. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2–4 chronic kidney disease // Ren. Fail. – 2008. – Vol. 30(6). – P. 625–628.

218. Bolignano D., Coppolino G., Campo S. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23. – P. 414–416.

219. Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease // Kidney Blood Press Res. – 2008. – Vol. 31. – P. 255–258.

220. Bolignano D., Coppolino G., Lacquaniti A. et al. Pathological and prognostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in macroproteinuric patients with worsening renal function // Kidney Blood

Press Res. – 2008. – Vol. 31(4). – P. 274–279.

221. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences // Clin Chem Lab Med. – 2012. – 50. – P. 1505-1517.

222. Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients // Kidney Blood Press Res. – 2009. – Vol. 32(2). – P. 91–98.

223. Yang Y.H., He X.J., Chen S.R., Wang L. et al. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study // Endocrine. – 2009. – Vol 36(1). – P. 45–51.

224. Choi K.M., Lee J.S., Kim E.J. et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease // Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 158(2). – P. 203–207.

225. Bolignano D., Basile G., Parisi P. et al. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure // Rejuvenation Res. – 2009. – Vol. 12(1). – P. 7–14.

226. Aghel A., Shrestha K., Mullens W. et al. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Predicting Worsening Renal Function in Acute Decompensated Heart Failure // Cardiac. Failure. – 2010. – Vol.16(1). – P. 49–54.

227. Damman K., van Veldhuisen D.J., Navis G. et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure // Eur. J. Heart. Fail. – 2008. – Vol.10(10). – P. 997–1000.

228. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplement– 2013. – Vol.3. – P. 1–150.

229. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects // Semin Dial. – 2003. – Vol. 16. – P. 85–94.

230. Arnold JM, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: Diagnosis and management // Can J Cardiol. – 2006.

– P. 2223–2245.

231. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure Nesiritide Study Group // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 34. – P. 3246–3253.

232. Aaronson KD, Sackner-Bernstein J. Risk of death associated with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296. – P. 1465–1466.

233. Nakao K., Ogawa Y., Suga S., Imura H. Molecularbiology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors // *J Hypertens.* –1992. – Vol.10. – P. 1111–1114.

234. Lassus J., Harjola V.P., Sund R. et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol. 28(15). – P.1841–1847.

235. Linzbach S., Samigullin A., Yilmaz S. et al. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cystatin C to estimate renal function in patients with and without heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – 103(8). – P. 1128–1133.

236. Nilsson K., Gustafson L., Hultberg B. Homocysteine, cystatin C and N-terminal-pro brain natriuretic Peptide. Vascular risk markers in elderly patients with mental illness // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2008. – Vol. 25(1). – P. 88–96.

237. Alehagen U., Dahlström U., Lindahl T.L. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2009. – Vol. 11(4). – P. 354–360.

238. Eggers K.M., Dellborg M., Oldgren J. et al. Risk prediction in chest pain patients by biochemical markers including estimates of renal function // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol.128(2). – P. 207–213.

239. Derzhko R., Plaksej R., Przewlocka-Kosmala M. et al. Prediction of left ventricular dysfunction progression in patients with a first ST-elevation myocardial infarction–contribution of cystatin C assessment // *Coron. Artery Dis.* – 2009. – Vol. 20(7). – 453–461.

240. Manzano-Fernández S., Boronat-Garcia M., Albaladejo-Otón M.D. et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-

type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol.103(12). – P. 1753–1759.

241. Fassett R., Venuthurupalli S.K., Gobe G.C. Biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80. – P. 806–821.

242. Hajjar V., Schreiber M.J. Does measuring natriuretic peptides have a role in patints with chronic kidney disease? *Cleveland clinic journal of medicine.* –2009. – Vol. 76. – P. 476–478.

243. Melanson S.E.F., Lewandrowski E.L. Laboratory testing for B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) // *Am J Clin Pathol.* – 2005. – Vol. 124 (Suppl. 1). – P. 122–128.

244. Николаев А.Ю. Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности // *Руководство для врачей.* М. – 2011. – 592 с.

245. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // *Тер. архив.* – 2003. – Т.9. – С. 40–45.

246. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury // *Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – P.159–165.

247. Wang Y-M A., Lai K-N. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1643–1652.

248. Zoccali C., Mallamaci F., Benedetto F. et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1508–1515.

249. Foley RN., Curtis BM., Randell EW. et al. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease // *Clin. J Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 805–813.

250. Sanjuan R., Oliva SM., Blasco ML. et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in cardiac function assessment in chronic dialysis patients // *Cardiorenal Med.* – 2011. – Vol. 1. – P. 147–155.

251. Ильичева О.Е., Харламова У.В., Нездоймина Н.Н. Мозговой натрийуретический пептид и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов на гемодиализе // *Нефрология и диализ.* – 2010. – Т. 12, № 4. –С. 263–265.

252. Takase H., Dohi Y., Toriyama T. et al. B-type natriuretic peptide levels and cardiovascular risk in patients with diastolic dysfunction on chronic haemodialysis: cross-sectional and observation studies // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 683–690.

- 253.** Mark P.B., Stewart G.A., Gansevoort R.T. et al. Diagnostic potential of circulating natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – Vol.21. – P. 402–410.
- 254.** Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury // *Adv Chronic Kidney Dis.* –2008. – Vol.15. – P. 222–234.
- 255.** Mallamaci F., Zoccali C., Tripepi G. et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59. – P. 1559–1566.
- 256.** Wang Y-M.A., Lam C.W-K., Wang M. et al. Diagnostic potential of serum biomarkers for left ventricular abnormalities in chronic peritoneal dialysis patients // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1962–1969.
- 257.** Tagore R., Ling LH., Yang H. et al. Natriuretic peptides in chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3. –P. 1644–1651.
- 258.** Davis S., Kümpers P., Seidler V. et al. Diagnostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P.1370–1377.
- 259.** Niizuma S., Iwanaga Y., Yahata T. et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels reflect the presence and severity of stabile coronary artery disease in chronic haemodialysis patients // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 597–603.
- 260.** Weber M., Arnold R. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stabile angina pectoris // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148. – P. 612–620.
- 261.** DeFilippi C.R., Fink J.C., Nass C.M. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46. – P. 35–44.
- 262.** Booth J., Pinney J., Davenport. N-terminal pro-BNP – marker of cardiac dysfunction, fluid overload or malnutrition in hemodialysis patients? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 1036–1040.
- 263.** Chazot C., Vo-Van C., Zaoui E. et al. Fluid overload correction and cardiac history influence brain natriuretic peptide evolution in incident haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 2630–2634.

- 264.** Jacobs L.H., van de Kerkhof J.J., Mingls A.M. et al. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 243–248.
- 265.** Sheen V., Bhalla V., Tulua-Tata A. et al. The use of B-type natriuretic peptide to assess volume status in patients with end-stage renal disease // *Am. Heart. J.* – 2007. – Vol. 153. – P. 1–5.
- 266.** Odar-Cederlöf I., Bjellerup P., Williams A. et al. Daily dialysis decrease plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP), a biomarker of left ventricular dysfunction // *Hemodial Int.* – 2006. – Vol.10. – P. 394–398.
- 267.** Wahl H.G., Graf S., Renz H., Fassbinder W. Elimination of cardiac natriuretic peptides B-type (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis // *Clin Chem.* – 2004. – Vol.50. – P.1071–1074.
- 268.** Racek J., Kralova H., Trefil L. et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal proBNP in chronic haemodialysis patients // *Nephron. Clin. Pract.* – 2006. – Vol.103. – P.162–172.
- 269.** Iwashima Y., Horio T., Takami Y. et al. Effects of creation of the arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRS // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol.40. – P. 974–982.
- 270.** Yang J.W., Kim M.S., Kim J.S. et al. Relationship between brain natriuretic peptide and heart function in patients with chronic kidney disease // *Korean J. Int. Med.* – 2008. – Vol.23. – P. 191–200.
- 271.** Park S., Cho G-Y., Kim SG. et al. Brain natriuretic peptide levels have diagnostic and prognostic capability for cardio-renal syndrome type 4 in intensive care unit patients // *Critical Care.* – 2009. – Vol. 13 (3). – R70.
- 272.** Mallamaci F., Tripepi G., Currupi S. et al. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction and myocardial pathology in patients with ESRD // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P.2330–2337.
- 273.** Satyan S., Light RP., Agarwal R. Relationship of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 50 (6). – P. 1009–1019.
- 274.** Zoccali C., Mallamaci F., Benedetto F. et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1508–1515.

- 275.** Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury // *J Clin Invest.* – 2005. – Vol.115. – P. 610–621.
- 276.** Paniagua R., Ventura M-de-J., Avila-Diaz M. et al. NT-proBNP, fluid overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 551–557.
- 277.** Wang Y-M.A., Lam C.W-K., Yu C-M. et al. N-terminal pro-Brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol.18. – P. 321–330.
- 278.** Austin W.J., Bhalla V., Hernandez-Arse I. et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2006. – Vol.126. – P. 506–515.
- 279.** Wang TJ1, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115(11). – P. 1345–53.
- 280.** McKie PM1, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47(5). – P. 874–80.
- 281.** Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // *Eur Heart J.* – 2000. – Vol. 21(19). – P. 1574–83.
- 282.** Rattazzi M., Puato M., Faggin E. et al. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? // *J Hypertens.* – 2003. – Vol. 21(10). – P. 1787–803.
- 283.** Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation // *Biochem J.* – 2003. – Vol.15(374). – P. 1–20.
- 284.** Rose-John S., Scheller J., Elson G., Jones S.A. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol.* – 2006. – Vol. 80(2). – P. 227–236.
- 285.** Yerkey MW, Kernis SJ, Franklin BA, Sandberg KR, McCullough PA. Renal dysfunction and acceleration of coronary disease // *Heart.* – 2004. – Vol.90. – P. 961–966.

- 286.** Naka T., Nishimoto N., Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthr Res* 2002;4(Suppl. 3): 233–42.
- 287.** Koenig W., Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 1:15–26.
- 288.** Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G. et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008;5(4):600–10.
- 289.** Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101(15):1767–72.
- 290.** Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L. et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103(7). – P. 947–953.
- 291.** Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C- reactive protein levels with mortality in the elderly // *Am J Med*. – 1999. – Vol.106(5). –P. 506–512.
- 292.** Dinh W., Füh R., Nickl W. et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders // *Cardiovasc Diabetol*. – 2009. – Vol. 12(8). –P. 58.
- 293.** Gotsman I., Stabholz A., Planer D. et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? // *Isr Med Assoc J*. – 2008. – Vol. 10(7). – P. 494–498.
- 294.** Schieffer B., Schieffer E., Hilfiker-Kleiner D. et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability // *Circulation* 2000. –Vol.101(12). – P.1372–1378.
- 295.** Funakoshi Y., Ichiki T., Ito K., Takeshita A. Induction of interleukin-6 expression by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 34(1). – P. 118–125.
- 296.** Sadoshima J. Cytokine actions of angiotensin II // *Circ Res*. – 2000. – Vol. 86(12). – P. 1187–1189.
- 297.** Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O. Inflammation and angiotensin II // *Int J Biochem Cell Biol*. – 2003. – Vol.35(6). – P. 881–900.
- 298.** Kuo L.T., Yang N.I., Cherng W.J. Serum interleukin-6 levels, not genotype, correlate with coronary plaque complexity // *Int Heart J*. –

2008. – Vol. 49(4). – P. 391–402.

299. Gotsman I., Stabholz A., Planer D. et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? // *Isr Med Assoc J.* – 2008. – Vol.10(7). – P. 494–498.

300. Hoshi T., Kitagawa K., Yamagami H. et al. Relation between interleukin-6 level and subclinical intracranial large-artery atherosclerosis // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol.197(1). – P. 326–332.

301. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М: Медицинское информационное агентство; 2006. С. 26-27, 52-63, 99-102, 142.

302. Фонсека В. Метаболический синдром. М: Практика. – 2011. – С. 216-217.

303. Fornoni A., Ijaz A., Tejada T. et al. Role of Inflammation in Diabetic Nephropathy // *Curr. Diab. Rev.* – 2008. – Vol. 4. – P. 10–17.

304. Navarro-Gonzalez J. F., Mora-Fernandez C. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 433–442.

305. Ray A., Huisman M. V., Tamsma J. T. et al. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus // *Eur. J. Int. Med.* – 2009. – Vol. 20. – P. 253–260.

306. Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н. Механизмы развития и клиническое значение анемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа // *Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11.* – 2010. – No 2. – С. 73–80.

307. Kaul K., Hodgkinson A., Tarr J. M. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? // *Curr. Diab. Rev.* – 2010. – Vol. 6. – P. 294–303.

308. Navarro J. F., Milena F. J., Mora C. et al. Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration // *Am. J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 26, – N 6. – P. 562–570.

309. Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н., Лаптева О. А. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии // *Нефрология.* – 2011. –Т. 15, No 4. – С. 21–26.

310. Meléndez G. C., McLarty J. L., Levick S. P. et al. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic

dysfunction in rats // Hypertension. – 2010. – Vol. 56, N 2. – P. 225–231.

311. Pchelin I. Yu., Hudiakova N. V., Shishkin A. N. The Interrelation of Interleukin-6 and Characteristics of Cardiorenal Anemia Syndrome in Diabetic Nephropathy // Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine. – 2016, Issue 2. – P. 4–12.

312. Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options // World J Diabetes. – 2014. – Vol.5(5). – P. 697-710.

313. Zhang D, Fang P, Jiang X et al. Severe hyperhomocysteinemia promotes bone marrow-derived and resident inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis in LDLr/CBS-deficient mice // Circ Res. – 2012. – Vol. 111 (1). – P. 37-49.

314. Martinez FO, Gordon S, Locati M, Mantovani A. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression // J Immunol. – 2006. – Vol. 177 (10). – P. 7303-7311.

315. Navarro J. F., Milena F. J., Mora C. et al. Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration // Am. J. Nephrol. – 2007. – Vol. 26, No. 6. – P. 562–570.

316. Choudhary N., Ahlawat R.S. Interleukin-6 and C-reactive protein in pathogenesis of diabetic nephropathy: new evidence linking inflammation, glycemic control, and microalbuminuria // Iran. J. Kidney Dis. – 2008. – Vol. 2, No. 2. – P. 72–79.

317. Otto C., Engelschalk C., Fraunberger P. et al. Lack of an association of urinary albumin excretion with interleukin-6 or C-reactive protein in patients with type 2 diabetes // Acta Diabetol. – 2001. – Vol. 38. – No. 4. – P. 153–155.

318. Sahakyan K., Klein B. E. K., Lee K. E. et al. Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 162, No. 6. – P. 1101–1105.

319. Давыдкин, И.Л. Основы клинической гемостазиологии. Монография / И.Л. Давыдкин, В.А. Кондурцев, Т.Ю. Степанова, С.А. Бобылев. – Самара. – 2009. – 436 с.

320. Милютина О.В., Чичерина Е.Н. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий // Рос.

кардиол. ж. – 2011. – Т. 1 (87). – С. 71–73.

321. Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1486–1491.

322. А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, В.М. Газизянова и др. Маркеры воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической болезнью почек // *Казанский медицинский журнал*. – 2016. – Том 97, No 6. – С. 23-29.

323. Zethelius B., Berglund L., Sundström J. et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358(20). – P. 2107–2116.

324. García Acuña J.M., González-Babarro E., Grigorian Shamagian L. et al. Cystatin C Provides More information Than Other Renal Function Parameters for Stratifying Risk in Patients With Acute Coronary Syndrome // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2009. – Vol. 62(5). – P. 510–519.

325. Kilic T., Oner G., Ural E. et al. Comparison of the long-term prognostic value of cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 207(2). – P. 552–558.

326. Lundbaek K, Christensen, NJ Jensen, VA, Johansen K, Osterby R. *Lancet*. – 1970. – P. 131-133.

327. P.S. Sharp. Diabetic Retinopathy: An analysis of the possible pathogenic roles of Growth hormone and insulin-like growth factor 1. – 1997. – P. 204.

328. LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: Metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1 // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3. – 2007. – P. 302–310.

329. Vasan RS, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: The Framingham Heart Study // *Ann Intern Med*. – 2003. – Vol.139. – P. 642–648.

330. Boger RH, Frystyk J, Ledet T, Moller N, Flyvbjerg A, Orskov H: Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – e193.

- 331.** Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P: The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: Overview and recent insights // *Endocr Rev.* – 2007. – Vol. 28. – P. 20–47.
- 332.** Wakai K, Ito Y, Suzuki K, Tamakoshi A, Seki N, et al. JACC Study Group: Serum insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding protein-3, and risk of lung cancer death: A case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study // *Jpn J Cancer Res.* – 2002. – Vol. 93. – 1279–1286.
- 333.** Lin Y, Tamakoshi A, Kikuchi S, Yagyu K. et al. Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and the risk of pancreatic cancer death // *Int J Cancer.* – 2004. – Vol. 110. – P. 584–588.
- 334.** Harrela M, Qiao Q, Koistinen R, Tuomilehto J, Nissinen A, Seppala M, Leinonen P. High serum insulin-like growth factor binding protein-1 is associated with increased cardiovascular mortality in elderly men // *Horm Metab Res.* – 2002. – Vol. 34. – P. 144–149.
- 335.** Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritz-Silverstein D: The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: The Rancho Bernardo Study // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P.114–120.
- 336.** Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients // *J Am Soc Nephrol.* – 2002. – Vol. 13[Suppl 1]. – P. 28–36.
- 337.** Fernández-Reyes MJ, Alvarez-Ude F, Sánchez R, Mon C, Iglesias P, Díez JJ, Vázquez A: Inflammation and malnutrition as predictors of mortality in patients on hemodialysis // *J Nephrol.* – 2002. – Vol. 15. – P. 136–143.
- 338.** Zheng Z, Messi ML, Delbono O. Age-dependent IGF-1 regulation of gene transcription of Ca²⁺ channels in skeletal muscle // *Mech Ageing Dev.* – 2001. – Vol. 122. – P. 373–384.
- 339.** Scicchitano BM, Rizzuto E, Musarò A. Counteracting muscle wasting in aging and neuromuscular diseases: The critical role of IGF-1 // *Aging (Albany, NY Online).* – 2009. – Vol.1. – P. 451–457.
- 340.** Park SH, Jia T, Qureshi AR, et al. Determinants and survival implications of low bone mineral density in end-stage renal disease patients // *J Nephrol.* – 2013. – Vol. 26. – P. 485–494.

- 341.** Correa PN, Axelrad AA. Production of erythropoietic bursts by progenitor cells from adult human peripheral blood in an improved serum-free medium: role of insulin-like growth factor 1 // *Blood*. – 1991. – Vol. 78. – P. 2823–2833.
- 342.** Zapf J, Froesch ER: Insulin-like growth factors/somatomedins: Structure, secretion, biological actions and physiological role // *Horm Res.* – 1986. – Vol. 24. – P. 121–130.
- 343.** Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J. et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients // *Clin Nutr.* – 2008. – Vol. 27. – P. 557–564.
- 344.** Wakai K, Ito Y, Suzuki K, Tamakoshi A. et al. JACC Study Group : Serum insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding protein-3, and risk of lung cancer death: A case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study // *Jpn J Cancer Res.* – 2002. – Vol. 93. – 1279–1286.
- 345.** Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 586–593.
- 346.** Schaefer F, Veldhuis JD, Stanhope R, Jones J, Scharer K. Alterations in growth hormone secretion and clearance in peripubertal boys with chronic renal failure and after renal transplantation. Cooperative Study Group of Pubertal development in Chronic Renal Failure // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1994. – Vol. 78. – P. 1298–1306.
- 347.** Coleman ME, DeMayo F, Yin KC, Lee HM, Geske R, Montgomery C, Schwartz RJ. Myogenic vector expression of insulin-like growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice // *J Biol Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 12109–12116.
- 348.** Roestenberg P, van Nieuwenhoven FA, Joles JA, et al. Temporal expression profile and distribution pattern indicate a role of connective tissue growth factor (CTGF/CCN-2) in diabetic nephropathy in mice // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 1344–1354.
- 349.** Riser BL, Cortes P, deNichilo M, Deshmukh PV. et al. Urinary CCN2 as a possible predictor of diabetic nephropathy: preliminary report // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64. – P. 451–458.
- 350.** Wang S, Denichilo M, Brubaker C, Hirschberg R: Connective tissue

growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60. – P. 96–105.

351. Бондарь ИА, Климонтов ВВ. Экскреция инсулиноподобного фактора роста–1 и фактора роста эндотелия сосудов с мочой у больных сахарным диабетом 1 типа с нефропатией // *Проблемы эндокринологии.* – 2007. – Т. 53(6). – С. 3–7.

352. Ушакова ЮВ. Ранняя диагностика диабетического поражения почек у детей. Оренбург: ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – 2010. – 27 с.

353. Guha M, Xu ZG, Tung D, Lanting L, Natarajan R. Specific down-regulation of connective tissue growth factor attenuates progression of nephropathy in mouse models of type 1 and type 2 diabetes // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21. –P. 3355–3368.

354. Hammerman MR, Miller SB. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on renal growth and function // *J Pediatr.* – 1997. – Vol.131. –P. 17–19.

355. Rosén T, Bengtsson, B.-Å. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism // *The Lancet.* – 1990. – Vol. 336(8710). – P. 285–288.

356. Janssen, J. A. M. J. L, Stolk RP, et al. Serum Total IGF-I, Free IGF-I, and IGFBP-1 Levels in an Elderly Population: Relation to Cardiovascular Risk Factors and Disease // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 1998. – Vol. 18(2). – P. 277–282.

357. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenborg J, Jørgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106(8). – P. 939–944.

358. Ittermann T, van Noord C, Friedrich N, Dörr M, Felix SB, Nauck M, et al. The association between insulin-like growth factor-I and cardiac repolarization // *Growth Hormone & IGF Research.* – 2012. – Vol. 22(1). – P.1–5.

359. Schneider HJ, Klotsche J, Saller B, Bohler S, Sievers C, Pittrow D, et al. Associations of age-dependent IGF-I SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients //

Eur J Endocrinol. – 2008. – Vol.158(2). – P.153–161.

360. Aoi N, Nakayama T, Soma M, Kosuge K, Haketa A, Sato M, et al. Association of the insulin-like growth factor1 gene with myocardial infarction in Japanese subjects // *Hereditas*. – 2010. – Vol.147(5). – P. 215–224.

361. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of Growth Hormone (GH) Treatment on Cardiovascular Risk Factors in GH-Deficient Adults: A Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – Vol. 89(5). – P. 2192–2199.

362. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sönksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults // *Clin Endocrinol*. – 1992. – Vol.37(5). – P. 387–397.

363. Makimura H, Stanley T, Mun D, Chen C, Wei J, Connelly JM, et al. Reduced Growth Hormone Secretion Is Associated with Increased Carotid Intima-Media Thickness in Obesity // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2009. – Vol. 94(12). – P. 5131–5138

364. Huxley HE. The crossbridge mechanism of muscular contraction and its implications // *J Exp Biol*. – 1985. – Vol.115. – P.17–30.

365. Bredella MA, Lin E, Brick DJ, Gerweck AV, Harrington LM, Torriani M, et al. Effects of GH in women with abdominal adiposity: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol.166(4). – P. 601–611.

366. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of co- hort studies // *The Lancet*. – 2006. – Vol.368(9536). – P.666–678.

367. Tintut Y, Demer LL. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification // *Curr Opin Lipidol*. – 2001. – Vol.12. – P. 555–560.

368. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Benigno M, et al. Left ventricular dysfunction due to the new ischemic outcomes: stunning and hibernation // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1996. – Vol. 28, Suppl 1. – P. 18-26.

369. Kontoleon PE, Anastasiou-Nana MI, Papapetrou PD, et al. Hormonal profile in patients with congestive heart failure // *Int J Cardiol*. – 2003. – Vol. 87(2-3). – P.179-83.

370. Duncan MD, Duncan KL. Cucurbitacin E targets proliferating

endothelia // J Surg Res. – 1997. – Vol.69(1). – P. 55-60.

371. Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD, et al. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 38(2). – P. 443-452.

372. Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, et al. Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 3, No 39(7). – P.1175-81.

373. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas // Endocr Relat Cancer. – 2008. – Vol.15(4). – P. 905-915.

374. Bondanelli M, Ambrosio MR, Onofri A, et al. Predictive value of circulating insulin-like growth factor I levels in ischemic stroke outcome // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 91(10). – P. 3928-3934.

375. Jenkins K, Kirk M. Heart failure and chronic kidney disease: an integrated care approach // J Ren Care. – 2010. – Vol.36, Suppl 1. – P. 127-135.

376. Petretta M, Colao A, Sardu C, Scopacasa F, et al. NT-proBNP, IGF-I and survival in patients with chronic heart failure // Growth Horm IGF Res. – 2007. – Vol.17(4). – P. 288-296.

377. Anversa P, Leri A, Kajstura J. Cardiac regeneration // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 2, No 47(9). – P. 1769-1776.

378. Jerums G., Panagiotopoulos S., Premaratne E. et al. Lowering of proteinuria in response to antihypertensive therapy predicts improved renal function in late but not in early diabetic nephropathy: a pooled analysis // Am. J. Nephrol. – 2008. – Vol. 28. – P. 614-627.

379. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. et al. ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial // Lancet. – 2008. – Vol.16. – P. 547- 553.

380. Vora J.P., Dolben J., Dean J.D. et al. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin-dependent diabetes mellitus // Kidney Int. – 1992. – Vol. 41. – P. 829-835.

381. Keller C.K., Bergis K.H., Fliser D. et al. Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes // J. Am. Soc. Nephrol. – 1996. – Vol. 7. – P. 2627-2635.

- 382.** Nelson R.G., Bennett P.H., Beck G.J. et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non insulin dependent diabetes mellitus // Diabetic Renal Disease Study Group. N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P.1636–1642.
- 383.** Schmitz A. Renal function changes in middle-aged and elderly Caucasian type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients – a review // Diabetologia. – 1993. – Vol. 36. – P. 985–992.
- 384.** Damsgaard E.M., Mogensen C.E. Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls // Diabet Med. – 1996. – Vol.3. – P. 430–435.
- 385.** Gagnoli G., Signorini A.M., Tanganelli I. et al. Prevalence of glomerular hyperfiltration and nephromegaly in normo- and microalbuminuric type 2 diabetic patients // Nephron. – 1993. – Vol. 65. – P. 206–211.
- 386.** Silveiro S.P., Friedman R., de Azevedo M.J. et al. Five-year prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients // Diabetes Care. – 1996. – Vol.19. – P.171–174.
- 387.** Vedel P., Obel J., Nielsen F.S. et al. Glomerular hyperfiltration in microalbuminuric NIDDM patients // Diabetologia. – 1996. – Vol.39. – P.1584–1589.
- 388.** Jerums G., Premaratne E., Panagiotopoulos S. et al. The clinical significance of hyperfiltration in diabetes // Diabetologia. – 2010. – Vol.53(10). – P.2093–2104.
- 389.** Harris M.I., Klein R., Welborn T.A. et al. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis // Diabetes Care. – 1992. – Vol.15. – P. 815–819.
- 390.** Mussap M., Dalla Vestra M. et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients // Kidney Int. – 2002. – Vol. 61(4). – P. 1453–1461.
- 391.** Amin R., Widmer B., Prevost A.T. et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 697–701.
- 392.** Giorgino F., Laviola L., Cavallo Perin P. et al. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric Type 1

diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47. – P. 1020–1028.

393. Araki S., Haneda M., Sugimoto T. et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 2983–2987.

394. Perkins B.A., Krolewski A.S. Early nephropathy in type 1 diabetes: a new perspective on who will and who will not progress // *Curr. Diab. Rep.* – 2005. – Vol. 5. – P. 455–463.

395. Roy M.S., Affouf M., Roy A. Six-year incidence of proteinuria in type 1 diabetic African Americans // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 1807–1812.

396. MacIsaac R.J., Tsalamandris C., Panagiotopoulos S. et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 195–200.

397. Pavkov M.E., Knowler W.C., Lemley K.V. et al. Early renal function decline in type 2 diabetes // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 78–84.

398. MacIsaac R.J., Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2011. – Vol. 20. – P. 246–257.

399. Damsgaard E.M., Mogensen C.E. Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls // *Diabet Med.* – 1996. – Vol. 3. – P. 430–435.

400. Mogensen C.E., Christensen C.K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 311. – P. 89–93.

401. Palatini P., Mormino P., Dorigatti F. et al. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: the HARVEST // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – P. 578–584.

402. Costacou T., Orchard T.J. Renal hyperfiltration in relation to low renal function and incidence of overt nephropathy among individuals with type 1 diabetes // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52 (Supp. 1). – P. 414.

403. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, et al. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients // *J Card Fail.* – 2006. – Vol. 12. – P. 257–262.

404. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, et al. Recommendations

for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program // Clin Chem. – 2006. – Vol. 52. – P. 5–18.

405. Ruggenenti P., Porrini E.L., Gaspari F. et al. Glomerular Hyperfiltration and Renal Disease Progression in Type 2 Diabetes // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35(10). – P. 2061–2068.

406. Brenner B.M. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease // Kidney Int. – 1983. – Vol. 23. – P. 647–655.

407. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review // J Am Soc Nephrol. – 2006. – Vol.17. – P. 2034–2047.

408. Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease // N. Engl. J. Med. – 1982. – Vol.307. – P. 652–659.

409. Bagshaw SM, Cruz DN. Fluid overload as a biomarker of heart failure and acute kidney injury // Contrib Nephrol. – 2010. – Vol.164. – P. 54–68.

410. Hostetter T.H., Olson J.L., Rennke H.G. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation // Am. J. Physiol. – 1981. – Vol. 241(1). – P. 85–93.

411. Walker J.D., Bending J.J., Dodds R.A. et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy // Lancet. – 1989. – Vol. 2 – P. 1411–1415.

412. Zeller K., Whittaker E., Sullivan L. et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324, – P. 78–84.

413. Zatz R., Meyer T.W., Rennke H.G. et al. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1985. – Vol. 82. – P. 5963–5967.

414. Nenov V.D., Taal M.W., Sakharova O.V. et al. Multihit nature of chronic renal disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2000. – Vol. 9. – P. 85–97.

- 415.** Kramer H., Luke A., Bidani A. et al. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46. – P. 587–594.
- 416.** Wuerzner G., Pruijm M., Maillard M. et al. Marked association between obesity glomerular hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56. – P. 303.
- 417.** Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass // *Biomarkers.* – 2009. – Vol. 14. – P. 423–431.
- 418.** Cherney D.Z., Sochett E.B., Lai V. et al. Renal hyperfiltration and arterial stiffness in humans with uncomplicated type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 2068–2070.
- 419.** Sabatini S., Kurtzman N.A. Role of hyperfiltration in the pathogenesis of diabetic nephropathy / Sharma S. Prabhakar (ed). *Advances in Pathogenesis of Diabetic Nephropathy* // New York, NY: Nova Science Publishers. Inc. – 2011. – P. 21–48.
- 420.** Cherney D.Z., Sochett E.B. Evolution of renal hyperfiltration and arterial stiffness from adolescence into early adulthood in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol.34. – P.1821–1826.
- 421.** Premaratne E., MacIsaac R.J., Tsalamandris C. et al. Renal hyperfiltration in type 2 diabetes: effect of age-related decline in glomerular filtration rate // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48. – P. 2486–2493.
- 422.** Vaziri N.D., Bai Y., Ni Z. et al. Intra-renal angiotensin II/AT1 receptor, oxidative stress, inflammation, and progressive injury in renal mass reduction // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – Vol. 323. – P. 85–93.
- 423.** Hernandez-Marco R., Codoner-Franch P., Pons Morales S. et al. Oxidant/ antioxidant status and hyperfiltration in young patients with type 1 diabetes mellitus // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol.24. – P. 121–127.
- 424.** Li Z., Woollard J.R., Wang S. et al. Increased glomerular filtration rate in early metabolic syndrome is associated with renal adiposity and microvascular proliferation // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2011. – Vol. 301. – P. 1078–1087.
- 425.** Chalmers L., Kaskel F.J., Bamgbola O. The role of obesity and its bioclinical correlates in the progression of chronic kidney disease // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2006. – Vol.13. – P. 352–364.

- 426.** Satriano J. Kidney growth, hypertrophy and the unifying mechanism of diabetic complications // *Amino. Acids.* – 2007. – Vol. 33. P. 331–339.
- 427.** Zoccali C. Overweight, obesity and metabolic alterations in chronic kidney disease // *Prilozi-Contributions. Sec. Biol. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 30. – P. 17–31.
- 428.** Cogan M.G. Angiotensin II: a powerful controller of sodium transport in the early proximal tubule // *Hypertension.* – 1990. – Vol. 15. – P. 451–458.
- 429.** Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
- 430.** Zoungas S., de Galan B.E., Ninomiya T. et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 2068–2074.
- 431.** Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 419–430.
- 432.** Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1577–1589.
- 433.** Pistrosch F., Herbrig K., Kindel B. et al. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 2206–2211.
- 434.** Nordquist L., Brown R., Fasching A. et al. Proinsulin C-peptide reduces diabetes-induced glomerular hyperfiltration via efferent arteriole dilation and inhibition of tubular sodium reabsorption // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. 1265–1272.
- 435.** Parving H.H., Andersen A.R., Smidt U.M. et al. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy // *Lancet.* – 1983. – Vol. 1. – P. 1175–1179.

- 436.** Hansen H.P., Rossing P., Tarnow L. et al. Increased glomerular filtration rate after withdrawal of long-term antihypertensive treatment in diabetic nephropathy // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 47(6). – P. 1726–1731.
- 437.** Bakris G.L., Weir M.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol.160. – P. 685–693.
- 438.** Rossing P., Hommel E., Smidt U.M. et al. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment // *Diabetologia.* – 1994. – Vol. 37. – P. 511–516.
- 439.** Jerums G., Panagiotopoulos S., Premaratne E. et al. Lowering of proteinuria in response to antihypertensive therapy predicts improved renal function in late but not in early diabetic nephropathy: a pooled analysis // *Am. J. Nephrol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 614–627.
- 440.** Schjoedt K.J., Hansen H.P., Tarnow L. et al. Long-term prevention of diabetic nephropathy: an audit // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51(6). – P. 956–961.
- 441.** Gaede P., Tarnow L., Vedel P. et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol.19. – P. 2784–2788.
- 442.** Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol.54. – P. 810–819.
- 443.** Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, Suppl 1. – P. 79–91.
- 444.** Davis T.M., Ting R., Best J.D. et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54. – P. 280–290.
- 445.** Wase A, Basit A, Nazir R, Jamal A, et al. Impact of chronic kidney disease upon survival among implantable cardioverter-defibrillator recipients // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2004. – Vol.11. – P. 199–204.
- 446.** Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the

diabetic kidney // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2011. – Vol. 300(5). – P. 1009–1022.

447. Brochner-Mortensen J., Stockel M., Sorensen P.J. et al. Proximal glomerulo-tubular balance in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia.* – 1984. – Vol.27. – P. 189–192.

448. Vallon V., Richter K., Blantz R.C. et al. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol.10. – P. 2569–2576.

449. Pistrosch F., Herbrig K., Kindel B. et al. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. –P. 2206–2211.

450. Vervoort G., Veldman B., Berden J.H. et al. Glomerular hyperfiltration in type 1 diabetes mellitus results from primary changes in proximal tubular sodium handling without changes in volume expansion // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 35. – P. 330–336.

451. Chagnac A., Herman M., Zingerman B. et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P.3946–3952.

452. Nordquist L., Brown R., Fasching A. et al. Proinsulin C-peptide reduces diabetes-induced glomerular hyperfiltration via efferent arteriole dilation and inhibition of tubular sodium reabsorption // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2009. – Vol.297. – P.1265–1272.

453. Persson P., Hansell P., Palm F. Tubular reabsorption and diabetes-induced glomerular hyperfiltration // *Acta Physiol. (Oxf).* – 2010. – Vol. 200(1). – P. 3-10.

454. Cherney D.Z., Sochett E.B. Evolution of renal hyperfiltration and arterial stiffness from adolescence into early adulthood in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol.34. – P.1821– 1826.

455. Vallon V., Thomson S.C. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney // *Annu. Rev. Physiol.* – 2012. – Vol.74. – P. 351–375.

456. Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 77. – P. 708–714.

- 457.** Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in prediabetes and pre-hypertension // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27(5). – P.1708–1714.
- 458.** Abdelmalek J.A., Rifkin D.E. Cystatin C, creatinine, and albuminuria: bringing risk into 3 dimensions // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60(2). – P. 176–178.
- 459.** Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1296–1305.
- 460.** National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update // *Am J Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60(5). – P. 850–886.
- 461.** Байрашева, В.К. Роль метформина в профилактике диабетической нефропатии при экспериментальном сахарном диабете 2 типа / В.К. Байрашева, А.Ю. Бабенко и соавт. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – Том 15. – Номер 3 (59). – 2016. – С. 70–80.
- 462.** Ou HT, Chang KC, Li CY, Wu JS. Risks of cardiovascular diseases associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: a nationwide longitudinal study // *Cardiovasc Diabetol.* – 2016. – Vol. 15 – P.41.
- 463.** Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, Maggioni AP, Manicardi V, Travaglini A et al. Left ventricular dysfunction and outcome at two-year follow-up in patients with type 2 diabetes: The DYDA study // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2013. – Vol.101(2). – P.236–242.
- 464.** Germino FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review // *Clin Ther.* – 2011. – Vol. 33(12). – P. 1868– 1882.
- 465.** Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study // *J Diabetes Complications.* – 2015. – Vol. 29(2). – P. 196–202.
- 466.** Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 362(16). – P.1463–1476.
- 467.** Kataoka Y, Yasuda S, Miyamoto Y, Sase K, Kosuge M, Kimura K et al. Effects of voglibose and nateglinide on glycemic status and coronary atherosclerosis in early-stage diabetic patients // *Circ J.* – 2012. – Vol. 76(3). – P. 712–720.

- 468.** Sawada T, Shiotani H, Terashita D, Nagasawa Y, Kim SS, Koide M et al. Comparison of effects of α -Glucosidase inhibitors and glinide drugs on endothelial dysfunction in diabetic patients with coronary artery disease // *Circ J.* – 2014. – Vol. 78(1). – P. 248–255.
- 469.** Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study // *J Diabetes Complications.* – 2015. – Vol. 29(2). – P.196–202.
- 470.** Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones // *Ann Intern Med.* – 2001. – Vol.134(1). – P. 61–71.
- 471.** Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 25(4). – P. 708–711.
- 472.** Horita S, Nakamura M, Satoh N, Suzuki M, Seki G. Thiazolidinediones and edema: recent advances in the pathogenesis of thiazolidinediones-induced renal sodium retention // *PPAR Res.* – 2015. – P. 4–23.
- 473.** Rudnicki M, Tripodi GL, Ferrer R, Boscá L, Pitta MG, Pitta IR et al. New thiazolidinediones affect endothelial cell activation and angiogenesis // *Eur J Pharmacol.* – 2016. – Vol.782. – P. 98–106.
- 474.** Roughead EE, Chan EW, Choi NK, Kimura M, Kimura T, Kubota K et al. Variation in association between thiazolidinediones and heart failure across ethnic groups: retrospective analysis of large healthcare claims databases in six countries // *Drug Saf.* – 2015. – Vol. 38 (9). – P. 823–831.
- 475.** Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366(9493). – P.1279–1289.
- 476.** Bach RG, Brooks MM, Lombardero M, Genuth S, Donner TW, Garber A et al. Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128(8). – P.785–94.
- 477.** Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, et al. Results of a reevaluation

of cardiovascular outcomes in the RECORD trial // *Am Heart J.* –2013. – Vol.166(2). – P. 240–249.

478. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care // *Br Med J.* – 2016. – Vol.354. – i3477.

479. [Electronic resource]. URL: http://www.vidal.kz/poisk_preparatov/actos.htm

480. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database // *Diabetes Care.* –2011. – Vol.34(1) – P. 90–95.

481. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Exp Diabetes Res.* – 2011. – P. 57-64.

482. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes Metab.* –2014. –Vol.16(1). – P. 38–47.

483. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373 (23). – P. 2247–2257.

484. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375(4). – P. 311–22.

485. Li L, Li S, Liu J, Deng K, Busse JW, Vandvik PO et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2016. – Vol. 16. – P. 91.

486. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy // *Circulation.* – 2004. – Vol.110(8). – P. 955–961.

487. Ravassa S, Zudaire A, Díez J. GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside // *Cardiovasc Res.* – 2012. – Vol. 94(2). – P. 316–323.

- 488.** Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Dahly A, Ditter K et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats // J Hypertens. – 2003. – Vol. 21(6). – P.1125–1135.
- 489.** Sun F, Wu S, Guo S, Yu K. et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis // Diabetes Res Clin Pract. – 2015. – Vol.110(1). – P. 26–37.
- 490.** Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis // Clin Ther. – 2015. – Vol. 37(1). – P. 225–241.
- 491.** White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369(14). – P. 1327–35.
- 492.** Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial // Lancet. – 2015. – Vol. 385 (9982). – P. 2067–76.
- 493.** Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369 (14). – P.1317–1326.
- 494.** Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial // Circulation. – 2014. – Vol.130(18). – P.1579–1588.
- 495.** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N Engl J Med. – 2015. – Vol.373(3). – P. 232–242.
- 496.** Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2014. – Vol.37(7). – P.1815–1823.
- 497.** Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension // Diabetes Care. – 2015. – Vol.38 (3). – P. 420–428.

- 498.** Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial: comparison with classic diuretics // *Diabetes Metab.* – 2016. – Vol.42(4). – P. 224–233.
- 499.** Dziuba J, Alperin P, Racketa J, Iloeje U, Goswami D, Hardy E et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes // *Diabetes Obes Metab.* – 2014. – Vol.16(7). – P. 628–635.
- 500.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373(22). – P. 2117–2128.
- 501.** Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2016. – Vol. 4(5). – P. 411–419.
- 502.** Savarese G, D'Amore C, Federici M, De Martino F, Dellegrottaglie S, Marciano C et al. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol.220. – P.595–601.
- 503.** Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol.39, Suppl 2. – P.165–171.
- 504.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37(27). – P. 2129–2200.

Автор и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Научное издание

Василькова Ольга Николаевна

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ В ДИАБЕТОЛОГИИ

Монография

*Научный редактор: д.м.н., профессор Т. В. Мохорт
Верстка: Р. И. Газизов*

Подписано в печать 10.04.2019 г. Формат 60х90/16
10.46 усл. печ. л. Бумага офсетная. Печать цифровая
Тираж 500 экз. Заказ № 19001.

*ООО Издательский дом «Сциентиа»
191015, г. Санкт-Петербург, пер. Дегтярный, д. 22, литер А
www.scientia-pub.org*

*Отпечатано в типографии "ПСП-Принт"
190005, г. Санкт-Петербург, ул. Егорова, д. 26*