

МЕДИЦИНА ИЛИМДЕРИ
МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ
MEDICAL SCIENCES

Бейшенкулов М.Т., Калиев К.Р., Токтосунова А.К.
ЖҮРӨКТҮН ЖЕТИШИСИЗДИГИ УЧУРУНДА
БӨЙРӨКТҮН ИШТЕШИН БААЛОО (адабияттарга сереп)

Бейшенкулов М.Т., Калиев К.Р., Токтосунова А.К.

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (обзор литературы)

М.Т. Beyshenkulov, К.Р. Kaliev, А.К. Toktosunova

ESTIMATION OF THE RENAL FUNCTION IN
HEART FAILURE (literature review)

УДК: 616.12-008.46:616.61

Бул макалада жүрөк жетишсиздикте бөйрөктүн иштешин баалоонун лабораториялык ыкмалары кененирээк баяндалат. Жүрөк жетишсиздиги менен ооругандардын жарымында бөйрөктүн иштеши төмөндөйт. Өнөкөт бөйрөк жетишсиздиги менен ооруган адамдарда түйдөктүк чыпкалоо баасы сакталган адамдар менен салыштырмалуу миокарддын инфарктынын өнүгүү жана жүрөктүн себептеринен өлүм коркунучтары жогору. Тескерисинче, бөйрөктүн бузулушунун оң өзгөрүүлөр жүрөктүн иштешин жакшыртат. Тарыхта бөйрөк иштеши биринчи кезекте кан креатининин жана түйдөктүк чыпкалоо баасы эсептөө менен бааланып келген. Бүгүнкү күндө жүрөк жетишсиздикте бөйрөктүн бузулушунун көптөгөн жаңы көрсөткүчтөрү бар. Алар бөйрөктүн гана эмес толук оорунун жана дары-дармектертин таасирин көрсөтүшөт. Карап чыгуу учурунда алынган маалыматтар бөйрөк иштешинин ушул көрсөткүчтөрдүн артыкчылыктары жана кемчиликтери көрсөтүлүнгөн. Келечек божомолун аныктоо жана ооруну дарылоодо туура тактиканы тандоо үчүн бөйрөк иштешинен ар тараптуу баа берүү керек.

Негизги сөздөр: бөйрөктүн иштеши, жүрөктүн жетишсиздиги, креатинин, түйдөктүк чыпкалоо, биомаркерлер, санао, тутук милдети.

В данном обзоре литературы подробно рассмотрены методы лабораторной оценки функции почек при сердечной недостаточности. У половины больных сердечной недостаточностью встречается снижение работы почек. Пациенты с хронической почечной недостаточностью имеют чрезвычайно высокий риск развития инфаркта миокарда и высокий риск смерти от сердечных причин по сравнению с лицами с нормальной скоростью клубочковой фильтрацией. И наоборот, положительные изменения в нарушении функции почек могут улучшить функцию сердца. Исторически функция почек оценивалась в первую очередь

с помощью креатинина крови и расчета скорости клубочковой фильтрации. На сегодняшний день существуют многочисленные новые показатели повреждения почек при сердечной недостаточности. Полученные при обзоре данные показывают, как преимущества так и недостатки данных параметров ренальной функции. Необходима комплексная оценка почечной функции для определения прогноза и выбора правильной тактики при лечении заболевания.

Ключевые слова: функция почек, сердечная недостаточность, креатинин, клубочковая фильтрация, биомаркеры, формула, канальцевая функция.

This literature review details laboratory methods for assessing kidney function in heart failure. The decrease of kidney function occurs in half of patients with heart failure. Patients with chronic renal failure have an extremely high risk of developing myocardial infarction and a high risk of death from cardiac causes compared with those with a normal glomerular filtration rate. Conversely, positive changes in renal impairment can improve heart function. Historically, renal function was primarily assessed by using serum creatinine and a glomerular filtration rate calculation. There are numerous new indicators of kidney damage in heart failure today. The data obtained during the review show both the advantages and disadvantages of these parameters of the renal function. A comprehensive assessment of renal function is necessary to determine the prognosis and choose the right tactics in the treatment of the disease.

Key words: kidney function, heart failure, creatinine, glomerular filtration, biomarkers, account, tubular function.

Введение. Взаимодействие между сердцем и почками часто нарушается при сердечной недостаточности (СН) [1]. СН и хроническая болезнь почек (ХБП) не только часто встречаются, но и имеют общие факторы риска в своем развитии, также болезни сердца и почек могут ухудшать течение и прогноз

друг друга [2]. Нагрузка в работе сердца напрямую зависит от гомеостаза натрия и воды, регулируемого почками. Почка зависит от процессов сокращения и расслабления сердца, чтобы иметь достаточный градиент трансрентального давления для поддержания почечного кровотока [3]. Кроме того, большинство важных методов лечения СН оказывают непосредственное влияние на гемодинамику почек. Хотя кардиологи обучены оценивать структуру и функцию сердца, меньше внимания уделяется оценке состоянию почек. Тем не менее, синдром СН характеризуется гемодинамическими и вызванными лечением изменениями в функции почек [4]. Хотя некоторые из этих изменений являются соответствующим почечным ответом на лечение, другие могут указывать на повреждение почек [5]. Неправильная интерпретация данных изменений может привести к прекращению методов лечения СН, в том числе преждевременной отмене диуретических средств [6, 7].

Влияние на прогноз и терминология ренальной функции. ХБП, диагностируемой при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² или альбуминурия, присутствует у 4,5% населения в

целом, в то время как она имеет высокую распространенность при СН, выявляясь у 50% пациентов с сохраненной или сниженной фракцией выброса [8]. Хорошо известно, что любое снижение расчетной СКФ (рСКФ) при СН влияет на прогноз [9]. Большой мета-анализ, охватывающий более миллиона пациентов с СН показал, что наличие ХБП связано с удвоением риска смертности от всех причин [8].

При обсуждении динамических изменений почечной функции при СН часто используются термины «ухудшение функции почек» (УФП) и/или «острое повреждение почек» (ОПП) [10]. Кроме того, в литературе в области нефрологии есть три набора критериев для определения ОПП, а именно критерии RIFLE, AKIN и KDIGO [11]. К сожалению, определения, используемые в медицинской литературе сильно различаются в зависимости от степени изменений и используемого маркера (креатинин, цистатин С или рСКФ) [10]. Таблица 1 дает определение УФП и ОПП, основанных на изменениях биомаркеров. Важно отметить, что в популяции больных с СН УФП или ОПП, независимо от используемых критериев, связаны с плохим прогнозом.

Таблица 1

Определение изменений в почечной функции при СН

УФП			
СКФ	Цистатин С	Креатинин	
Снижение $\geq 20\%$	Повышение $>0,3$ мг/дл	Повышение $\geq 26,5$ мкмоль/л	
Снижение $\geq 25\%$		Повышение $\geq 26,5$ мкмоль/л и $>25\%$	
Снижение >5 мл/мин/1,73 м ² в год		Повышение $\geq 44,2$ мкмоль/л	
		Повышение в 1,5 раза	
		Повышение $>25\%$ + больше 176,8 мкмоль/л	
ОПП			
Диурез	Креатинин крови		
	KDIGO	AKIN	RIFLE
1 стадия			
$<0,5$ мл/кг/ч за 6-12 ч	Повышение в 1,5-1,9 раза в течение 7 дней или $\geq 26,5$ мкмоль/л за 48 ч	Повышение в 1,5-2,0 раза или $\geq 26,5$ мкмоль/л за 48 ч	Повышение в 1,5 раза в течение 7 дней
2 стадия			
$<0,5$ мл/кг/ч за ≥ 12 ч	Повышение в 2,0-2,9 раза	Повышение в 2,0-3,0 раза	Повышение $>$ в 2,0 раза
3 стадия			
$<0,3$ мл/кг/ч за ≥ 24 ч или анурия за ≥ 12 ч	Повышение \geq в 3,0 раза или $\geq 353,6$ мкмоль/л или ЗПТ	Повышение \geq в 3,0 раза или $\geq 353,6$ мкмоль/л или ЗПТ	Повышение \geq в 3,0 раза или $\geq 353,6$ мкмоль/л или ЗПТ

Примечание: УФП – ухудшение функции почек, ОПП – острое почечное повреждение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЗПТ – заместительная почечная терапия.

Однако, УФП, возникающий во время острой СН (ОСН) с одновременным благоприятным диурезом и улучшением статуса СН, не предвещает плохой прогноз (также называемый псевдо-УФП) [12]. Данное утверждение может быть применено к УФП, возникающее во время начала терапии нейрогормональными антагонистами [13, 14]. В частности, при СН со сниженной фракцией выброса польза от лечения нейрогормональными блокаторами сильно перевешивает сопровождающее УФП, которое само по себе является внутрипочечным гемодинамическим ответом на нейрогормональную блокаду и необязательно является показателем прямого повреждения почек (псевдо-УФП) [14]. Тем не менее, неправильное толкование этих изменений по-прежнему приводит к неуместно-

му прекращению терапии диуретиками или нейрогормональными блокаторами в клинической практике [15].

Биомаркеры. Биомаркеры представляют собой молекулы, которые можно быстро, объективно и количественно оценить. Более того, они дают представление о патофизиологических процессах [16]. Несмотря на то, что существует множество биомаркеров сердечно-почечной функции, которые имеют клиническое значение, они должны быть хорошо изучены в клиническом контексте СН. В таблице 2 представлен обзор биомаркеров крови и мочи, изученных при СН, которые потенциально могут быть прогностически, диагностически и клинически полезны.

Таблица 2

Обзор почечных биомаркеров при СН.

Маркер	Прогностическая значимость	Диагностика УФП	Терапевтическая значимость
<i>Биомаркеры крови</i>			
Клубочковая функция			
Креатинин	++	++	++
Цистатин С	+	+	?
Мочевина	+++	?	++
РУАП	+	?	?
Про-энкефалин	+	?	?
Канальцевая функция			
ЛАНЖ	++	-	?
с БСЖК	+	?	
β2-микроглобулин	+	?	?
<i>Биомаркеры мочи</i>			
Клубочковая функция			
Креатинин	+	?	+
Альбумин	+++	?	++
Канальцевая функция			
ЛАНЖ	++	+	?
МПП-1	+	+	?
Цистатин С	+	+	?
β2-микроглобулин	+	+	?
БСЖКПФ	+	?	?
Б-3СИФР	?	+	?
ТИМ-2	?	+	?

Примечание: УФП – ухудшение функции почек, РУАП – рецептор урокиназного активатора плазминогена, ЛАНЖ – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты, МПП-1 – молекула повреждения почек-1, БСЖКПФ – белок, связывающий жирные кислоты - печеночная форма, Б-3СИФР – белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста, ТИМ-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-2.

Биомаркеры клубочковой функции. Помимо СКФ, почечная функция также включает в себя почечную секрецию и абсорбцию. Все эти процессы изменяются при СН, поскольку на них влияют внутри- и внепочечная гемодинамика, и нейрогормональная

активация [17]. Креатинин крови, позволяющий рассчитать СКФ, и мочевина являются единственными почечными биомаркерами, которые в настоящее время настоятельно советуют определять в рекомендациях по СН (класс I, уровень C) [18]. Большое

количество нефронов при рождении и компенсаторная способность одного нефрона увеличивать СКФ приводят к большой способности почечного резерва поддерживать СКФ и клиренс [19]. Таким образом, СКФ отражает почечный резерв, что частично объясняет его мощную способность прогнозировать исход при СН.

Золотым стандартом измерения СКФ являются экзогенные маркеры, такие как йоталамат или инулин, поскольку эти молекулы свободно фильтруются и в основном без почечной секреции и/или абсорбции. Однако данные исследования неудобны для повседневного использования в клинической практике [20]. Поэтому измеряются маркеры эндогенной фильтрации (креатинин или цистатин С), которые являются довольно хорошими показателями СКФ. Креатинин крови является наиболее часто используемым эндогенным маркером клубочковой фильтрации. Креатинин крови является продуктом метаболизма креатина скелетных мышц и свободно фильтруется клубочком. Однако он по-разному секретируется канальцами, что делает его несовершенным маркером клубочковой фильтрации [19]. Чтобы преодолеть это несовершенство, был хорошо исследован цистатин С, исходя из того, что он фильтруется только клубочками и не секретируется канальцами [20]. Цистатин С представляет собой небольшую молекулу, которая продуцируется

всеми ядросодержащими клетками. Цистатин С полностью реабсорбируется почечными канальцами, но в процессе разрушается, так что реабсорбция не влияет на уровень в плазме. Однако при состояниях, повреждающих канальцы, реабсорбция уменьшается, и цистатин С в моче увеличивается, что указывает на повреждение канальцев. Исследование пациентов с СН показывает, что оценка СКФ на основе цистатина С является более точной, чем оценка креатинина крови [21]. Важно понимание механизмов возможных ошибок при интерпретации уровней креатинина и цистатина С крови (табл. 3) [22]. Например, кахексия, обычно возникающая при СН, может привести к снижению креатинина крови, что приводит к завышенной оценке клубочковой фильтрации, если СКФ рассчитывается исключительно на основе креатинина. С другой стороны, воспаление или ожирение увеличивают уровень цистатина С, что также изменяет СКФ. Кроме того, связь между креатинином крови и рСКФ является экспоненциальной [23]. В результате небольшие изменения в нижнем диапазоне могут указывать на значительное влияние на СКФ, в то время как большие изменения в верхнем диапазоне не обязательно означают значительное изменение СКФ.

Существуют несколько формул, используемые для оценки СКФ, на основе креатинина, цистатина С крови или их комбинации (табл. 3) [22].

Таблица 3

Ограничения биомаркеров и формул при оценке СКФ

Биомаркер/ формула	Ограничения
<i>Креатинин крови</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Различная выработка среди людей • Зависимость от мышечной массы • Канальцевая секреция, приводящая к переоценке клубочковой функции • Разная степень канальцевой секреции между людьми • Внепочечный клиренс креатинина • Канальцевая реабсорбция при сниженном канальцевом потоке • Поздний маркер ОПП • Экспоненциальная связь с рСКФ
<i>Цистатин С крови</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается при воспалении • Повышается при дисфункции щитовидной железы • Дороже, чем креатинин крови • Ограничение в доступности • Абсолютные значения трудно интерпретировать из-за ограниченного клинического опыта
<i>Кокрофт-Голт</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Формула с самой низкой точностью для оценки СКФ • На основе креатинина, следовательно, чувствителен к ограничениям, связанным с креатинином • Нет валидированности при СН

<i>MDRD</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Лучше, чем Кокрофт-Голт, но хуже, чем СКД-ЕПІ (креатинин) для оценки СКФ • Плохо откалиброван при СКФ >60 мл/мин/1,73 м² • Хуже в прогнозировании исходов при СН по сравнению с Кокрофта-Голта • На основе креатинина, следовательно, чувствителен к ограничениям, связанным с креатинином • Нет валидированности при СН
<i>СКД-ЕПІ (креатинин)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Хуже в прогнозировании исхода при СН по сравнению с Кокрофта-Голта • Плохо откалиброван при СКФ >90 мл/мин/1,73 м² • На основе креатинина, следовательно, чувствителен к ограничениям, связанным с креатинином • Нет валидированности при СН
<i>СКД-ЕПІ (цистатин)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • На основе цистатина С, следовательно, чувствителен к ограничениям, связанным с цистатином С • Нет валидированности при СН
<i>СКД-ЕПІ (креатинин-цистатин)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • На основе креатинина, следовательно, чувствителен к ограничениям, связанным с креатинином • На основе цистатина С, следовательно, чувствителен к ограничениям, связанным с цистатином С • Нет валидированности при СН

Несмотря на наличие формул, использующие как креатинин, так и цистатин С крови, в большинстве случаев для клинической практики вероятно достаточно оценки, основанной исключительно на креатинине крови. Одна формула может быть предпочтительнее другой в зависимости от поставленной цели, хотя основная цель данных уравнений состоит в точном измерении СКФ [24]. Например, формула Кокрофта-Голта имеет худшую точность в прогнозировании СКФ, в то время как сообщается, что она опережает упрощенную формулу sMDRD в прогнозировании исхода при СН [24]. Возможно, это основано на том факте, что формула Кокрофта-Голта включает вес, который не включен в формулы sMDRD или СКД-ЕПІ. При ХСН формула СКД-ЕПІ имеет лучшую точность в подсчете СКФ [25]. Поэтому он обычно используется в клинической практике, например, для корректировки дозы лекарственного средства. Возможно, по практическим соображениям лучше выбрать одну формулу для использования в клинической практике. Более целостный подход для оценки ренальной функции при СН, включающий метаболические нарушения (например, гиперкалиемия, ацидоз и т.д.), диурез и натрийурез, может быть более информативным, чтобы получить общее представление о функции почек [26].

Также полезным будет измерение уровня мочевины в сыворотке, которая связана не только с клубочковой фильтрацией, но и реабсорбцией мочевины в канальцах [27]. Есть данные, что мочевина является мощным предиктором прогноза [28]. Были исследованы другие плазменные биомаркеры, чтобы дать

информацию о клубочковой функции, но их терапевтическая значимость при СН остается неопределенной [29] (таблица 2).

Биомаркеры канальцевой функции. Ежедневно здоровые почки фильтруют 180 л ультрафильтрата, содержащего 1,5 кг натрия хлорида. Тем не менее, меньше чем 1% натрия хлорида и лишь небольшая часть других растворенных веществ выделяется с мочой. Данный факт показывает, что небольшие нарушения канальцевой функции могут оказать существенное влияние на объем и гомеостаз электролитов [4]. Поскольку почечные канальцы потребляют больше всего кислорода в почках, они чувствительны к гипоксии, которая часто присутствует при СН, когда затруднены артериальный и венозный почечный кровоток. В настоящее время нет единого мнения о том, как оценить функцию канальцев, что приводит к большому количеству исследуемых биомаркеров [16] (таблица 2). Большинство из этих маркеров можно обнаружить в моче по мере их образования или выделения из канальцевых клеток, в то время как некоторые из них можно обнаружить в плазме и иногда (частично) они фильтруются или секретируются и появляются также в моче.

Подавляющее большинство биомаркеров повреждения канальцев клинически недоступны для использования у постели больного. Наиболее широко изученным биомаркером повреждения канальцев является липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (ЛАНЖ) [30]. ЛАНЖ свободно фильтруется клубочками, и его уровни в плазме, таким образом, в некоторой степени отражают СКФ. В

то время как считается, что ЛАНЖ плазмы связан с воспалением и инфекцией, ЛАНЖ мочи в основном является результатом образования и секреции в канальцах. Данные о точной взаимосвязи между ЛАНЖ плазмы и мочи скудны, но, вероятно, оба состояния увеличиваются при ОПП [30]. Однако в исследовании AKINESIS ЛАНЖ плазмы не превосходил креатинин крови при прогнозировании УФП или неблагоприятного госпитального прогноза пациентов с ОСН [31]. В настоящее время существует единодушное мнение, что клиническое использование данных биомаркеров не дает никакого преимущества в дополнение к расчету СКФ и натрийуретического пептида в клинической практике при лечении СН [16].

Биомаркеры мочи. Очевидно, что поскольку одной из основных задач почечных канальцев является регулирование уровня натрия и жидкости, которое нарушается при СН, более точная оценка канальцевой функции может дать анализ самой мочи [3]. Моча легко собирается и доступна в клинической практике. Вследствие его прямого отношения к нефрону, он чрезвычайно полезен для оценки почечной функции. Кроме того, оценка мочи была предложена в качестве более раннего индикатора заболевания, поскольку изменения маркеров мочи происходит раньше, чем изменения маркеров крови, таких как креатинин, который часто значительно отстает [32]. Многочисленные биомаркеры могут быть измерены в моче, включая маркеры клубочковой функции (например, креатинин мочи), целостность клубочков и функцию подоцитов (например, альбуминурия) и маркеры мочи, указывающие на функцию и повреждение канальцев (например, маркеры мочи повреждения канальцев, анализ мочевого осадка, электролиты мочи). Что наиболее важно, концентрация электролита в моче и объем мочи могут использоваться в качестве функционального теста для определения функции канальцев, что может представлять особый интерес при СН [33]. Оценка диуретического ответа (также называемая диуретической эффективностью) в последнее время вызвала большой интерес [12, 34, 35]. Действительно, СН характеризуется очень ранней потерей чувствительности к диуретикам, что способствует развитию застойных явлений [1]. Многочисленные исследования ОСН показали, что хороший мочегонный ответ связан с лучшим прогнозом [12, 34, 36].

Целостность клубочков обычно оценивают путем измерения альбуминурии. Считается, что при диабете и ХБП высокое внутриклеточное давление приводит к повреждению клубочковой мембраны и вызывает дисфункцию подоцитов, что приводит к

протеинурии и альбуминурии [37]. Однако неясно, почему при высоком внутриклубочковом давлении, которое всегда встречается при СН, присутствует низкое почечное перфузионное давление и сниженный кровоток, в отличие от сахарного диабета, гипертонии или ХБП [14]. Тем не менее, альбуминурия часто встречается при СН: у одной трети – микроальбуминурия, у 10% – макроальбуминурия, и ее наличие связано с худшим прогнозом [38]. Несмотря на то, что альбуминурия может быть целью при лечении блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при диабете и ХБП, при которых снижение альбуминурии данной группой препаратов было связано с улучшением прогноза, в настоящее время нет доказательств, подтверждающих данный положительный эффект при СН [39].

Наряду с оценкой функции и целостности клубочков, биомаркеры мочи канальцевой функции обычно используются для оценки наличия УФП (табл. 1).

Большинство данных, полученных из нефрологической литературы, свидетельствуют, что значительное повышение биомаркеров, таких как цистатин С мочи, ЛАНЖ, МПП-1, хорошо коррелируют с ОПП, доказанным при гистопатологическом исследовании биопсии почки [40]. Другие потенциально ценные способы выявления истинного ОПП, такие как анализ осадка мочи с оценкой наличия темных коричневых слепков, зернистых слепков и эпителиальных клеток канальцев, остаются неизученными при СН, несмотря на то, что они хорошо зарекомендовали себя в нефрологии [40].

В отличие от ОПП, нет гистологических исследований, связывающих повреждение канальцев с УФП у пациентов с ОСН. Кроме того, большинство пациентов с ОСН, у которых развивается УФП, диагностированных на основе критериев креатинина/цистатина С крови или СКФ (табл. 1), вероятно, не имеют истинного ОПП (ситуация, называемая псевдо-УФП). Действительно, у подавляющего большинства пациентов с СН, при развитии УФП, не наблюдается, например, увеличения уровня ЛАНЖ. Таким образом, неудивительно, что граница повышения показателей данных биомаркеров «повреждения» канальцев намного меньше при истинном ОПП [5, 10, 34]. Более того, маркеры мочи «повреждения» канальцев не позволяют выявить пациентов с СН, которые подвержены риску более плохого прогноза или меньшей чувствительности к диуретикам [5]. Следовательно, применение этих маркеров мочи «повреждения» канальцев при СН ограничено.

Заключение. Правильная интерпретация изменений маркеров функции почек необходима при лечении острой и хронической сердечной недостаточностей. Ухудшение функции почек связано с неблагоприятным прогнозом, поэтому объективная оценка изменений помогает правильно оценить риск и определить дальнейшие стратегии лечения. На сегодняшний день признается, что оценка функции почек – это больше, чем просто расчет скорости клубочковой фильтрации. В настоящее время в отделение ургентной кардиологии НЦКиТ проводится работа, посвященная выявлению нарушения функции почек у больных сердечной недостаточностью. Необходимо понимание роли сердечно-почечных взаимодействий в развитии симптомов сердечной недостаточности, прогрессировании болезни и дальнейшего прогноза.

Литература:

1. Бейшенкулов М.Т., Калиев К.Р., Чазымова З.М. и др. Нарушение функции почек при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана 2019; 9: 49-55.
2. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–1305.
3. Mullens W., Verbrugge F.H., Nijst P. et al. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J* 2017; 38:1872–1882.
4. Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P. et al. The kidney in congestive heart failure: are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly? *Eur J Heart Fail* 2014; 16:133–142.
5. Ahmad T., Jackson K., Rao V.S. et al. Worsening renal function in acute heart failure patients undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury. *Circulation* 2018; 137:2016–2028.
6. Rossignol P., Hernandez A.F., Solomon S.D., Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019; 393:1034–1044.
7. Zannad F., Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation* 2018; 138:929–944.
8. Damman K., Valente M.A., Voors A.A. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35:455–469.
9. Givertz M.M., Postmus D., Hillege H.L. et al. Renal function trajectories and clinical outcomes in acute heart failure. *Circ Heart Fail* 2014; 7:59–67.
10. Damman K., Tang W.H., Testani J.M., McMurray J.J. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J* 2014; 35:3413–3416.
11. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31:703-711.
12. Valente M.A., Voors A.A., Damman K. et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J* 2014; 35:1284–1293.
13. Damman K., Gori M., Claggett B. et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-nprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018; 6:489–498.
14. Mullens W., Martens P. Exploiting the natriuretic peptide pathway to preserve glomerular filtration in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018; 6:499–502.
15. Gilstrap L.G., Stevenson L.W., Small R. et al. Reasons for guideline nonadherence at heart failure discharge. *J Am Heart Assoc* 2018; 7:e008789.
16. van Veldhuisen D.J., Ruilope L.M., Maisel A.S. et al. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37:2577–2585.
17. Beldhuis I.E., Streng K.W., Ter Maaten J.M. et al. Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017; 10:e003588.
18. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. 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 J Heart Fail* 2016; 18:891–975.
19. Denic A., Mathew J., Lerman L.O. et al. Single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. *N Engl J Med* 2017; 376:2349–2357.
20. Smilde T.D., van Veldhuisen D.J., Navis G. et al. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 114:1572–1580.
21. Valente M.A., Hillege H.L., Navis G. et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation outperforms the Modification of Diet in Renal Disease equation for estimating glomerular filtration rate in chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:86–94.
22. Lamb E.J., Stevens P.E. Estimating and measuring glomerular filtration rate: methods of measurement and markers for estimation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23:258–266.
23. Padala S., Tighiouart H., Inker L.A. et al. Accuracy of a GFR estimating equation over time in people with a wide range of kidney function. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:217–224.
24. Weidmann Z.M., Breidthardt T., Twerenbold R. et al. Prediction of mortality using quantification of renal function in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2015; 201:650–657.
25. Ferreira J.P., Girerd N., Pellicori P. et al. Renal function estimation and Cockcroft-Gault formulas for predicting cardiovascular mortality in population-based, cardiovascular risk, heart failure and post-myocardial infarction cohorts: the Heart ‘OMics’ in AGEing (HOMAGE) and the high-risk

- myocardial infarction database initiatives. *BMC Med* 2016; 14:181.
26. Damman K., Testani J.M. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015; 36:1437–1444.
 27. Schrier R. W. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1:2–5.
 28. Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 106:694–700.
 29. Hayek S.S., Sever S., Ko Y.A. et al. Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2015; 373:1916–1925.
 30. Breidthardt T., Socrates T., Drexler B. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury in acute heart failure. *Crit Care* 2012; 16:R2.
 31. Maisel A.S., Wettersten N., van Veldhuisen D.J. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury during acute heart failure hospitalizations: the AKINESIS study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:1420–1431.
 32. Moore P.K., Hsu R.K., Liu K.D. Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018; 72:136–148.
 33. Martens P., Mullens W. Spot urinary sodium in decompensated heart failure as a prognostic metric for successful ambulatory decongestion. *J Card Fail* 2018; 24:355–356.
 34. Verbrugge F.H., Dupont M., Bertrand P.B. et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiol* 2015; 70:265–273.
 35. Ter Maaten J.M., Valente M.A., Damman K. et al. Combining diuretic response and hemoconcentration to predict rehospitalization after admission for acute heart failure. *Circ Heart Fail* 2016; 9:e002845.
 36. Biegus J., Zymlinski R., Sokolski M. et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019; 21:624–633.
 37. Shahinfar S., Lyle P.A., Zhang Z. et al. Losartan: lessons learned from the RENAAL study. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:623–630.
 38. Katz D.H., Burns J.A., Aguilar F.G. et al. Albuminuria is independently associated with cardiac remodeling, abnormal right and left ventricular function, and worse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014; 2:586–596.
 39. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–1559.
 40. Perazella M.A. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2015; 66:748–755.