

МЕДИЦИНА ИЛИМДЕРИ**МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ****MEDICAL SCIENCES****Бейшенкулов М.Т., Калиев К.Р., Чазымова З.М., Токтосунова А.К.****СОЛ КАРЫНЧАНЫН ЫРГЫТЫЛГАН ФРАКЦИЯСЫ
САКТАЛЫНГАН ЖҮРӨКТҮН ЖЕТИШСИЗДИГИНДЕ
БӨЙРӨКТҮН ИШТЕШИНИН БУЗУЛУШУ****Бейшенкулов М.Т., Калиев К.Р., Чазымова З.М., Токтосунова А.К.****НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ
ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА****M.T. Beishenkulov, K.R. Kaliev, Z.M. Chazymova, A.K. Toktosunova****WORSENING KIDNEY FUNCTION IN HEART FAILURE
WITH PRESERVED EJECTION FRACTION**

УДК: 616.61: 616.12-008.46

Азыркы учурда биз жүрөктүн жетишсиздиги (ЖЖ) көбөйүп жатканын көрүп жатабыз. Ал бөйрөктүн жетишсиздиги менен оордуктун көбөйгөнүнө, өлүмдүкө жана саламат сактоого көп каражат кеткенине себеп болуп келет. ЖЖ менен ооругандардын 50% жакын сол карынчанын (СК) ыргытылган фракциясы сакталынган (СКЫФС). ЖЖ менен ооругандардын бөйрөктүн өнөкөт оорусу (БОО) оорукананын ичиндеги өлүмдүкө алып келерин байкалган. Борбордук венздук жана ички басымдыгы көтөрүлгөнү, СК чоңойгону жана түзүлүшү бузулганы, ренин-ангиотензин-альдостерондук системанын иштеши, кылкылданганына байланыштуу бузулушу, өпкө гипертензиясы жана оң карынчанын иштешинин бузулушу СК ыргытылган фракциясы сакталынган жүрөктүн жетишсиздигинин кардиореналдык синдромунда (КРС) негизги ролду аткарышат. КРС жүрөк менен бөйрөктүн бузулушунун биомаркерлору органдардын начарлашын так аныктайт жана туура дарылаганды жакшыртат.

Негизги сөздөр: жүрөк, бөйрөк, жүрөктүн жетишсиздиги, бөйрөктүн иштеши, бузулушу, түйдөкчөлөрдүн чыпкалоосу, ылдамдык.

В настоящее время мы наблюдаем эпидемию сердечной недостаточности (СН), которая является причиной значительной заболеваемости, смертности и расходов на здравоохранение, особенно в контексте сопутствующего поражения почек. Почти 50% пациентов с СН имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ). Было

показано, что у пациентов с СН, как острое почечное повреждение, так и прогрессирующая хроническая болезнь почек (ХБП) являются независимыми предикторами внутрибольничной смертности. Повышенное центральное венозное и внутрибрюшное давления, гипертрофия и деформация ЛЖ, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительное повреждение, легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка играют ключевые роли в патогенезе кардиоренального синдрома (КРС) на фоне СН с сохраненной фракцией выброса (СНСФВ). С целью оптимальной терапии наличие биомаркеров повреждения почек и сердца предлагает точную диагностику и количественную оценку повреждения органов при КРС и позволит повысить эффективность целенаправленной терапии в данной группе населения.

Ключевые слова: сердце, почка, сердечная недостаточность, функции почек, нарушения, клубочковая фильтрация, скорость.

We are currently experiencing an epidemic of heart failure (HF) which is responsible for significant morbidity, mortality, and health care expenditure, especially in the context of coexistent kidney disease. With almost 50% of patients with HF having preserved ejection fraction. In patients with HF, both acute kidney injury and advanced chronic kidney disease (CKD) have been shown to be independent predictors of in-hospital mortality. Elevated central venous and intra-abdominal pressure, left ventricular (LV) hypertrophy, LV strain, renin-angiotensin-aldosterone system activation, oxidative injury, and role of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction play key

roles in the pathogenesis of cardiorenal syndrome (CRS) in the backdrop of HF with preserved ejection fraction (HFPEF). The availability of biomarkers of renal and cardiac injury offer a new dimension in accurately diagnosing and quantifying end organ damage in CRS and will improve the accuracy of goal-directed therapies in this population.

Key words: heart, kidney, heart failure, kidney function, disorders, glomerular filtration, speed.

Введение. Кардиоренальный синдром (КРС) был определен как нарушение функции сердца и почек, вследствие чего острая или хроническая недостаточная работа одного органа может вызывать острую или хроническую дисфункцию другого [1]. Этот сложный и двунаправленный характер патофизиологических взаимодействий между сердечной и почечным недостаточностями является основной причиной госпитализаций, расходов на здравоохранение и неблагоприятных исходов [2]. Существует большое количество литературы в отношении нарушений в патофизиологии, нейрогуморальной дисрегуляции, диагностических путей и вариантов лечения у пациентов с КРС в контексте сердечной недостаточности (СН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СнФВ). Тем не менее, на сегодняшний момент имеется мало информации о патофизиологии и вариантах лечения ухудшения почек при СНСФВ.

В этом обзоре рассматриваются основные патофизиологические нарушения при КРС у пациентов с СНСФВ, а также изложены диагностические стратегии, применимые в этой популяции.

Эпидемиология. СН является огромной проблемой в клинике и в общественном здравоохранении, затрагивающая более 23 миллионов человек во всем мире [3]. Недавний обзор исследований показал, что 50% пациентов с СН имеют сохраненную фракцию выброса ЛЖ [4]. Почечная дисфункция является одним из наиболее важных независимых факторов риска, предполагающих плохие исходы и смертность от всех причин у пациентов с СН [5]. У пациентов, госпитализированных с СН, повышенная креатининемия при поступлении и подъем креатинина сыворотки крови во время нахождения в стационаре предсказывают дальнейшее удлинение сроков пребывания, рост кратности повторной госпитализации и смерть [6].

Ухудшение ренальной функции определяется как абсолютное увеличение плазменного креатинина

$\geq 0,3$ мг/дл во время лечения острой декомпенсированной СН (ОДСН) [7]. Согласно реестру ADHERE у 30% пациентов с ОДСН была почечная недостаточность [8].

Факторы риска и патофизиология. Известно, что факторы риска, такие как пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и коронарная болезнь сердца являются факторами риска развития СНСФВ [9]. Физиологически нарушение расслабления левого желудочка (ЛЖ) и повышение пассивной жесткости являются фундаментальными функциональными нарушениями при СНСФВ. Увеличение диастолического давления в ЛЖ вызывает увеличение левого предсердия и легочного венозного давления, приводящее к застою в легочных венах. Кроме того, систолическая жесткость желудочков и сосудов с увеличением возраста и гипертонии влияет на баланс давление-объем и ухудшает диастолическую дисфункцию [10]. Перегрузка давлением, возникающая в результате продолжительной гипертонии, приводит к ремоделированию сердца, являющейся причиной диастолической дисфункции и концентрической гипертрофии. При длительной перегрузке давлением диастолическая дисфункция прогрессирует, что в конечном итоге приводит к СНСФВ [11].

У пациентов с СНСФВ на функцию почек могут влиять длительная гипертензия, гипертрофия ЛЖ, глобальная продольная деформация ЛЖ, повышенные центральное венозное давление (ЦВД), внутрибрюшное давление (ВБД), правожелудочковая СН, легочная гипертензия, пороки сердца, изменения в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), симпатическая стимуляция и эндотелиальная дисфункция.

Патофизиологические механизмы, действующие в кардиоренальном синдроме при СНСФВ.

Центральное венозное давление и повышение внутрибрюшного давления. Согласно закону Пуазейля, сердечный выброс зависит от градиента давления в капиллярных сетях организма. СНСФВ вызывает повышение ЦВД, что снижает градиент через сеть клубочковых капилляров, уменьшая кровоток через почечные капилляры. Патофизиология того, как повышенное ЦВД и ВБД влияют на функцию почек, показана на рисунке 1.



Рис. 1. Патофизиология нарушения функции почек при повышении центрального венозного и внутрибрюшного давлений.

Исследования на собаках выявило, что подъем венозного давления на 20 мм рт.ст. вызвало снижение образования мочи на 30% [12]. Другое исследование на свиньях показало, что рост давления в почечных венах является причиной значительного спада показателей кровотока в почечной артерии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), потери белка с мочой, повышения активности альдостерона и ренина [13]. Кроме того, высокие ЦВД и почечное венозное давление увеличивают внутрипочечное интерстициальное давление, что приводит к почечному интерстициальному фиброзу и нарастанию давления в канальцах, что дополнительно снижает СКФ [14].

В исследовании 145 пациентов, поступивших с ОДСН, которым проводилась интенсивная медикаментозная терапия, изучались данные гемодинамики под контролем инвазивной гемодинамики с использованием катетера легочной артерии. У пациентов с высоким ЦВД при поступлении (18 ± 7 мм рт.ст.) и после интенсивной медикаментозной терапии (11 ± 8 мм рт.ст.) развилось нарушение функции почек. Damman et al. в исследовании 2557 пациентов также выяснил, что подъем ЦВД был связан с ухудшением функции почек и является независимым предиктором смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15]. Концепция того что венозный застой, а не артериальный кровоток, является важным медиатором кардиоренальной недостаточности подтверждаются данными Исследования Оценки Застойной Сердечной Недостаточности и Эффективности Катетеризации Легочной Артерии (ESCAPE), в котором только основное правопредсердное давление коррелирует с креатинином плазмы крови [16].

Недавние исследования предполагали сильную корреляцию между показателями почечного кровотока и исходами СН вне зависимости от СКФ [17]. Nijst et al. [18] в новом исследовании сравнили показатели внутривенной гемодинамики у здоровых людей и пациентов с СН при внутрисосудистой объемной нагрузке. Они оценили индекс резистентности, рассчитанный по почечному артериальному кровотоку, и индекс венозного импеданса, отражающий изменения в венозной эластичности, определяемые по ЦВД и/или почечному интерстициальному давлению, у шести здоровых субъектов и у 40 пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (СНСФВ) ЛЖ и у 10 пациентов с СНСФВ. Данных пациентов подвергали объемной нагрузке с помощью одного литра изотонического гидроксипропилкрахмала. В ответ на объемную нагрузку индекс венозного импеданса значительно увеличился у пациентов с СНСФВ и у пациентов с СНСФВ, но данный показатель остался неизменным у здоровых людей. Эти показатели возвратились в исходное состояние после введения петлевого диуретика. Однако индексы резистентности оставались без изменений после объемной нагрузки. Давления наполнения, оцененные эхокардиографически, также существенно не претерпели сдвигов. Таким образом, у пациентов с СН внутрисосудистая объемная нагрузка приводит к ухудшению почечного венозного кровотока еще до того, как давление наполнения сердца возрастет и влияет на эффективность диуретиков, и на функцию почек.

Роль легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка. Легочная гипертензия широко распространена у пациентов с СНСФВ. В одном из

популяционных исследований оценили встречаемость и тяжесть легочной гипертензии у 244 пациентов с СНСФВ и сравнили с 719 взрослыми с легочной гипертензией без СН. Они сообщили, что частота легочной гипертензии у пациентов с СНСФВ составляла 83% при среднем систолическом давлении в легочной артерии (ССДЛА) 48 мм рт.ст. Одновременно ССДЛА также строго предсказывало смертность при СНСФВ (отношение риска = 1,3 на 10 мм рт.ст.; $p < 0,001$) [19]. Большинство пациентов с СНСФВ имели некоторый подъем давления в легочной артерии, вторичное по отношению к росту давления наполнения левых отделов сердца. Тем не менее, у некоторых данных пациентов развивалось заболевание легочных сосудов в дополнение к повышенному давлению наполнения ЛЖ, что приводило к увеличению сопротивления легочных сосудов. Согласно исследованию Theppan et al. [20] по сравнению с пациентами с СНСФВ без заболеваний легочных сосудов эти пациенты с большей вероятностью являлись женщинами и имели увеличение размеров правого предсердия, гипертрофию правого желудочка (ПЖ), являющейся следствием увеличения правожелудочковой постнагрузки в ответ на легочную гипертензию, и более высокое давление в правом предсердии.

Правожелудочковая СН является одним из важнейших маркеров плохого прогноза у пациентов с легочной гипертензией [21]. Проспективное исследование Mielniczuk et al. показало, что распространенность ухудшения почечной функции у пациентов с легочной гипертензией и правожелудочковой СН составляла примерно 34%, что аналогично частоте нарушения функции почек у пациентов с левожелудочковой СН [22]. В недавнем исследовании пациентов с СНСФВ с нарушением функции почек при острой СН наблюдалось значительное снижение функции и увеличение толщины стенок ПЖ по сравнению с пациентами без ренальной дисфункции. Данные результаты предполагают, что у пациентов с СНСФВ при нарушении функции почек возникает неблагоприятное ремоделирование и дисфункция ПЖ [23]. Более того, нейрогормональная и симпатическая активация у пациентов с СН приводят к хронической болезни почек (ХБП). Сочетание легочной гипертензии и ХБП вызывает ремоделирование легочных и почечных сосудов, опосредованное нейрогормональной активацией [24].

Воспаление и эндотелиальная дисфункция. В последние годы эндотелиальная дисфункция была определена как первичное нарушение в патофизиологии СНСФВ. Сопутствующие заболевания при СНСФВ (избыточный вес/ожирение, гипертония, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия и т. д.) приводят к системному провос-

палительному состоянию, которое вызывает воспаление эндотелия коронарных микрососудов, что дополнительно снижает биодоступность оксида азота. Снижение оксида азота влияет на соседние кардиомиоциты и фибробласты сердца через циклический гуанозинмонофосфат. Жесткие кардиомиоциты и интерстициальный фиброз способствуют высокой диастолической жесткости ЛЖ, что в конечном итоге приводит к СНСФВ [25]. Также интересно отметить, что сама ХБП вызывает эндотелиальную дисфункцию, способствуя тем самым развитию СНСФВ.

Оксид азота регулирует внутрисердечную гемодинамику и клубочковую микроциркуляцию [26]. Более того, он независимо и в сочетании с ангиотензином II ингибирует реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах [27]. Таким образом, дефицит оксида азота, сопровождающий эндотелиальную дисфункцию, может ухудшить почечную функцию, влияя на ауторегуляцию почек, и привести к перегрузке объемом посредством увеличения реабсорбции натрия и воды.

Роль коронарной микрососудистой дисфункции. Предполагается, что коронарная микрососудистая дисфункция является новым механизмом, лежащим в основе патогенеза СНСФВ. В недавнем опубликованном исследовании PROMIS-HFrEF (Распространенность Микрососудистой Дисфункции при Сердечной Недостаточности с Сохраненной Фракцией Выброса) [28] был измерен резерв коронарного кровотока у 202 пациентов с СНСФВ без обструктивного заболевания коронарной артерии. Коронарная микрососудистая дисфункция зарегистрирована у 75% пациентов и была связана с повышением отношения альбумина к креатинину в моче и мозгового натрийуретического пептида, а также признаками нарушения работы ПЖ на эхокардиографии. Первый является важным диагностическим и прогностическим показателем при ХБП, в то время как дисфункция ПЖ связана с повышенным ЦВД, как обсуждалось ранее. Мы надеемся, что связь между коронарной микрососудистой дисфункцией и КРС будет прояснена в будущих исследованиях.

Ренин – ангиотензин – альдостероновая система (РААС). Различные нейрогормональные адаптации, включая активацию РААС и адаптивную активацию симпатической нервной системы, происходят в ответ на гемодинамические изменения у пациентов с СН. Традиционно было общепризнано, что из-за падения сердечного выброса у пациентов уменьшается почечная перфузия, вызывая активацию РААС, афферентное сужение капилляров клубочков и снижение почечной функции. Тем не менее, исследование ESCAPE не показало позитивных изменений функции почек при улучшении сердечного индекса [16]. Было

определено, что у пациентов с атеросклерозом с нормальной функцией ЛЖ и у пациентов с СНСФВ ингибирование РААС снижает частоту возникновения больших сосудистых событий [29]. Три крупных исследования (Оценка Предотвращения Сердечных Исходов, исследование HOPE; Европейское исследование по Снижению частоты сердечных событий с помощью Периндоприла среди пациентов со стабильной коронарной болезнью Сердца, исследование EUROPA; Предупреждение Событий с помощью ингибирования АПФ, исследование PEACE) продемонстрировали положительные эффекты ингибиторов АПФ при заболеваниях сердца и почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [30-32].

Роль окислительного повреждения. Как только у пациента с сердечной дисфункцией активируется РААС, ангиотензин II вызывает активацию НАДФН-оксидазы и НАДН-оксидазы. Данные ферменты приводят к образованию активных форм кислорода в клетках гладких мышц сосудов, миоцитах сердца и эпителиальных клетках почечных канальцев, что сопровождается окислительным повреждением [5]. Активация данного ферментного каскада может быть обусловлена как первичной СН, так и первичной почечной недостаточностью и потенциально может привести к дисфункции в другом органе. Супероксид и другие активные формы кислорода вызывают инактивацию оксида азота, что сочетается с эндотелиальной дисфункцией. Исследование на животных, выполненное Тоjo et al., показало значительное повышение образование ангиотензина II и НАДФН-оксидазы и снижение продукции оксида азота в почечной ткани крыс с систолической СН [33]. Подобная картина не изучалась у животных или людей с СНСФВ, но мы могли бы экстраполировать данные результаты на пациентов с СНСФВ, поскольку концепция активации РААС остается схожей.

Связь между гипертрофией ЛЖ, фиброзом миокарда, продольной функцией и нарушением функции почек. У пациентов с СН изменяются давление и объем гомеостаза ЛЖ. Хроническая гипертония и жесткость сосудов приводят к перегрузке давлением. При этом задержка натрия и воды вызывает перегрузку объемом. В ответ на данные нарушения возникает гипертрофия и последующая дилатация ЛЖ, что в конечном итоге сопровождается нарушением сократимости ЛЖ. Пациенты с СНСФВ обычно имеют гипертрофию ЛЖ без дилатации. Связь гипертрофии ЛЖ с нарушением функции почек была продемонстрирована в крупномасштабном исследовании пациентов с гипертонической болезнью и ХБП, где, помимо СКФ, гипертрофия ЛЖ был наиболее значимым предиктором прогрессирования ХБП [34]. В проспективном исследовании, в котором приняли

участие 2418 пациентов, увеличение массы миокарда ЛЖ было достоверно связано со снижением СКФ > 30% или с терминальной стадией почечной недостаточности [35]. Таким образом, для профилактики и лечения КРС у пациентов с СНСФВ необходимо уменьшение массы миокарда ЛЖ. В то время как нарушенная диастолическая функция долгое время считалась ключевым медиатором в патофизиологии СНСФВ, сопутствующая систолическая дисфункция также играет немаловажную роль. Было показано, что относительно новый показатель деформируемости миокарда, называемая глобальной продольной деформацией, предсказывает степень фиброза миокарда [36]. Выявлено, что у пациентов фиброзом миокарда плохой прогноз [37]. Продолжающееся исследование EMPA-HEART направлено на сравнение влияния ситаглиптана и эмпаглифлозина на глобальную продольную деформацию у пациентов с сахарным диабетом и сохраненной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса > 50%) и не нарушенной функцией почек (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²) [38]. Предварительный результат 10 пациентов с эмпаглифлозином показал снижение индекса массы миокарда ЛЖ на 15% [38].

Роль хронотропной некомпетентности. Пациенты с СНСФВ имеют хронотропную некомпетентность во время максимальной физической нагрузки и нарушение восстановления ЧСС после ее прекращения [39]. В проспективном исследовании 108 пациентов с СНСФВ, которые прошли физическую нагрузку, хронотропная некомпетентность присутствовала в 75% случаев. Сниженная СКФ, рост плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида и высокое систолическое давление в легочных артериях были связаны с хронотропной некомпетентностью. Была выявлена независимая ассоциация между сниженной СКФ и хронотропной некомпетентностью [40]. Хронотропная некомпетентность при СНСФВ может быть связана с вегетативной дисфункцией с пониженной чувствительностью к барорефлексу и усилением симпатической стимуляции [39]. Увеличение почечной симпатической активности приводит к α 1-опосредованной ренальной артериальной вазоконстрикции, β 1-опосредованной секреции ренина (которая также увеличивает симпатический тонус сосудов), вызывая снижение почечного кровотока [41]. Кроме этого, почечная дисфункция может привести к вегетативной дисфункции, что подчеркивает двунаправленный характер кардиоренальных взаимодействий у данных пациентов.

Биомаркеры кардиоренального синдрома. Биомаркеры - это циркулирующие вещества, обычно используемые для скрининга заболевания, диагностики, стратификации риска, и в качестве оценки

эффективности лечения. Натрийуретический пептид В-типа (BNP) и его неактивный расщепленный белок N-концевой натрийуретический пептид pro-B-типа (pro-BNP) являются хорошо известными маркерами растяжения миокарда, обычно используемые при лечении СН.

Галектин-3, синтезируемый макрофагами, является новым биомаркером, который взаимодействует со специфическими белками внеклеточного матрикса, такими как ламинин, синексин и интегрины. Два исследования, а именно Ludwigs hafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) и German Diabetes Mellitus Dialysis показали, что концентрации галектина-3 увеличиваются с прогрессирующей почечной недостаточностью. Кроме того, уровень галектина-3 независимо связан с прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний, инфекциями и смертностью от всех причин у пациентов с нарушением функции почек [42]. Это предполагает потенциальную роль в диагностике и прогнозировании КРС у пациентов с ОДСН.

Новые биомаркеры мочи, такие как тканевый ингибитор металлопротеиназы-2, белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста, липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, молекула повреждения почек 1 и интерлейкин-18, были изучены как маркеры острого почечного повреждения. Среди них липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, широко изучался при КРС и имеет диагностическое и прогностическое значение у пациентов с острой и хронической СН. Он сильно увеличивается при воспалении и нарушении функции почек. Было обнаружено, что липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, в моче является более чувствительным и специфичным, чем липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой в плазме [43].

Заключение. КРС является результатом сложного взаимодействия между сердцем и почками. На данный момент недостаточно информации о патофизиологии и вариантах лечения ухудшения функции почек при СНСФВ. Доступность биомаркеров повреждения почек и сердца предлагает новые возможности в точной диагностике и количественной оценке повреждения органов при КРС и улучшить точность целенаправленной терапии в этой группе пациентов. Будущие исследования, посвященные исключительно почечным исходам у пациентов с СНСФВ, будут обладать решающим значением для обеспечения оптимального лечения у этой группы пациентов.

Литература:

1. C. Ronco, P. McCullough, S. Anker et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31(6): 703-711.
2. P. McCullough. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(5): 725-728.
3. V. Roger. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113(6): 646-659.
4. S. Dunlay, V. Roger, M. Redfield. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 591-602.
5. М. Бейшенкулов, К. Калиев, З. Чазымова и др. Прогнозирование влияния нарушений функции почек на течение хронической сердечной недостаточности. *Известия ВУЗов Кыргызстана* 2016; 9: 33-36.
6. D. Forman, J. Butler, Y. Wang et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 61-67.
7. J. Testani, B. McCauley, J. Chen et al. Worsening renal function defined as an absolute increase in serum creatinine is a biased metric for the study of cardio-renal interactions. *Cardiology* 2010; 116: 206-212.
8. K. Adams, G. Fonarow, C. Emerman et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149(2): 209-216.
9. M. Fischer, A. Baessler, H. Hense et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24(4): 320-328.
10. M. Kawaguchi, I. Hay, B. Fetis et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003; 107(5): 714-720.
11. F. Messerli, S. Rimoldi, S. Bangalore. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail* 2017; 5(8): 543-551.
12. F. Winton. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 1931; 72:49-61.
13. J. Doty, B. Saggi, H. Sugerman et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma* 1999; 47(6): 1000-1003.
14. K. Damman, J. Testani. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015; 36(23): 1437-1444.
15. K. Damman, V. van Deursen, G. Navis et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(7): 582-588.
16. C. Binanay, R. Califf, V. Hasselblad et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005; 294(13): 1625-1633.
17. N. Iida, Y. Seo, S. Sai et al. Clinical implications of intrarenal hemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in heart failure. *JACC Heart Failure* 2016; 4(8): 674-682.
18. P. Nijst, P. Martens, M. Dupont et al. Intrarenal flow alterations during transition from euvolemia to intravascular volume expansion in heart failure patients. *JACC Heart Fail*

- 2017; 5(9): 672-681.
19. C. Lam, V. Roger, R. Rodeheffer et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(13): 1119-1126.
 20. T. Thenappan, S. Shah, M. Gomberg-Maitland et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011; 4(3): 257-265.
 21. S. Ghio, C. Campana, C. Insera et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183-188.
 22. L. Mielniczuk, G. Chandy, D. Stewart et al. Worsening renal function and prognosis in pulmonary hypertension patients hospitalized for right heart failure. *Congestive Heart Failure* 2012; 18(3): 151-157.
 23. M. Mukherjee, K. Sharma, J. Madrazo et al. Right-sided cardiac dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction and worsening renal function. *Am J Cardiol* 2017; 120(2): 274-278.
 24. N. Nickel, J. O'Leary, E. Brittain. Kidney dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation* 2017; 7(1): 38-54.
 25. W. Paulus, C. Tschöpe. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(4): 263-271.
 26. M. Damkjar, M. Vafaee, M. Møller et al. Renal cortical and medullary blood flow responses to altered NO availability in humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2010; 299(6): R1449-R1455.
 27. N. Satoh, M. Nakamura, A. Suzuki et al. Effects of nitric oxide on renal proximal tubular Na⁺ transport. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 6871081.
 28. S. Shah, C. Lam, S. Svedlund et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* 2018; 39: 3439-3450.
 29. S. Paolillo, P. Filardi. Cardio-renal protection through renin-angiotensin-aldosterone system inhibition: current knowledge and new perspectives. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy* 2015; 1:132-133.
 30. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
 31. K. Fox. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362(9386): 782-788.
 32. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-2068.
 33. A. Tojo, M. Onozato, N. Kobayashi et al. Angiotensin II and oxidative stress in Dahl salt-sensitive rat with heart failure. *Hypertension* 2002; 40: 834-839.
 34. M. Ravera, G. Noverasco, A. Signori et al. Left-ventricular hypertrophy and renal outcome in hypertensive patients in primary care. *Am J Hypertens* 2013; 26(5): 700-707.
 35. L. Zelnick, R. Katz, B. Young et al. Echocardiographic measures and estimated GFR decline among African Americans: the Jackson Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2017; 70(2): 199-206.
 36. M. Cameli, S. Mondillo, F. Righini et al. Left ventricular deformation and myocardial fibrosis in patients with advanced heart failure requiring transplantation. *J Card Fail* 2016; 22:901-907.
 37. E. Kraigher-Krainer, A. Shah, D. Gupta et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(5): 447-456.
 38. A. Natali, L. Nesti, I. Fabiani et al. Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 130.
 39. B. Borlaug, V. Melenovsky, S. Russell et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006; 114(20): 2138-2147.
 40. D. Klein, D. Katz, L. Beussink-Nelson et al. Association of chronic kidney disease with chronotropic incompetence in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2015; 116(7): 1093-1100.
 41. G. DiBona, U. Kopp. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 75-197.
 42. C. Drechsler, G. Delgado, C. Wanner et al. Galectin-3, renal function, and clinical outcomes: results from the LURIC and 4D studies. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(9): 2213-2221.
 43. G. Wagener, M. Minhaz, F. Mattis et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(5): 1717-1723.