
СУЧАСНИЙ СТАН МОЖЛИВОСТІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Турицька Т. Г., Лацинська С. А., Шендрик Л. М.

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-430-6-7>

ВСТУП

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) являють собою значну проблему громадського здоров'я, оскільки вони є основною причиною смерті та інвалідності, яка вражає дорослих у повному продуктивному віці, де на них припадає 31% глобальних смертей¹. За даними Держ.стату України, у 2020 році 616835 українців померли, де 408721 – саме від ССЗ, з яких 284997 – від ІХС. Ці захворювання мають величезний економічний вплив на країну, що призводить до втрати потенційних років життя та значного навантаження на систему громадського здоров'я у державі². ССЗ [за Міжнародною класифікацією хвороб (МКБ)-10 визначена як категорія I00–I99] спричинила 1,7 мільйона смертей у ЄС у 2021 році³. Найпоширенішими ССЗ є ішемічна хвороба серця (ІХС; МКХ-10 категорія I20–I25) та цереброваскулярні захворювання (МКБ-10, категорія I60–I69), на які припадає 34% і 22% смертей від серцево-судинних захворювань в ЄС відповідно. Серцево-судинні захворювання також мають значний вплив на європейську робочу силу⁴, та оцінює економічний тягар для 28 країн ЄС у 210 мільярдів євро. Прогнози поширеності, засновані на прогностичних моделях, показують, що до 2030 року поширеність ІХС може зрости до

¹ WHO. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2022 Sep 06. Available: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

² Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R, Bairami F, Aboyans V, Timmis AD, Vardas P, Leal J. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *European Heart Journal*. 2023; ehad583, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad583>

³ EUROSTAT. Database. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/main/data/database> (accessed 7 Jul 2023)

⁴ Kouwenhoven-Pasmooij TA, Burdorf A, Roos-Hesselink JW, Hunink MG, Robroek SJ. Cardiovascular disease, diabetes and early exit from paid employment in Europe; the impact of work-related factors. *Int J Cardiol* 2016; 215: 332-337. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.090>

понад 1845 на 1000 000, з верхньою достовірною оцінкою 1917 на 100 000⁵.

На сьогодні предиктором ускладнень коморбінних станів на фоні ішемічної хвороби серця є метаболічний синдром (МС). Як відомо, це сукупність множинних метаболічних аномалій, пов'язаних з розвитком та прогресуванням атеросклерозу⁶. МС стає все більш поширеним та є глобальною проблемою громадського здоров'я⁷. Мета-аналізи показали, що МС підвищує ризик серцево-судинних захворювань та смертності від усіх причин⁸. Також було повідомлено, що МС є маркером ризику серцево-судинних захворювань, але не вище ризику, пов'язаного з його окремими компонентами⁹. Таким чином, кількість маркерів МС може бути більш корисною, ніж МС сам по собі, для прогнозування тяжкості ІХС. Кожна аномалія самостійно сприяє розвитку атеросклерозу, але коли вони згруповані разом, ці метаболічні порушення стають все більш атерогенними та підвищують ризик розвитку ІХС та серцево-судинних подій.

Наявність МС визначають за допомогою критеріїв Третьої комісії з лікування дорослих (АТР ІІІ) Національної освітньої програми щодо холестерину (NCEP) з критерієм талії, модифікованим на індекс маси тіла (ІМТ) понад 25 кг/м²¹⁰. Критерій високого кров'яного тиску (АТ) був визначений як > 130/85 мм рт.ст. або прийом антигіпертензивних препаратів. Порушення рівня глюкози натще визначалося за рівнем глюкози в крові натще (ГКН) \geq 110 мг/дл або за прийомом пероральних гіпоглікемічних засобів або інсуліну. Рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) був визначений як <40 мг/дл у чоловіків та <50 мг/дл у жінок. Гіпертриглікемія визначалася як тригліцериди (ТГ)

⁵ Khan M, Hashim M, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020; 12 (7): e9349. doi:10.7759/cureus.9349

⁶ Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 2018; 37: 1595-1607

⁷ Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 12 (6): 295-300. doi: 10.5551/jat.12.295

⁸ Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 49: 403-414

⁹ Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J*. 2017; 28: 857-864

¹⁰ National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2022; 106: 3143-3421

натщесерце ≥ 150 мг/дл. Тих, хто мав 3 або більше з цих 5 компонентів, класифікують як хворих на МС. Багато досліджень підтвердили прогностичний вплив МС на ІХС у різних популяцій.

Також є фактори, які визначають поширеність МС, включаючи соціально-демографічні змінні (вік, стать, сімейний стан та місце проживання), поведінкові змінні (фізична активність, дотримання дієти, ожиріння та індекс маси тіла) та клінічні змінні (тривалість діабету, сімейний анамнез, контроль глікемії, ліки, і супутні захворювання, такі як гіпертонія та дисліпідемія)¹¹ та були пов'язані з мікросудинними ускладненнями діабету. Діабетична ретинопатія, нефропатія та нейропатія є найпоширенішими мікросудинними ускладненнями діабету, тому необхідна прицільна увага, щоб зупинити їх шкідливий вплив. Більш тривалий неконтрольований діабет, збільшення віку та гіпертонія є незалежними предикторами мікросудинних ускладнень. Для подальшого зниження ризиків ускладнень, які загрожують здоровому старінню, і прогнозу для цих пацієнтів скринінг МС, медична освіта та краще лікування діабету є вирішальними.

Незважаючи на те, що протягом останніх років у клінічній практиці розвивалися стратегії оптимізації профілактики та лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), наслідки цього стану становлять значний тягар для здоров'я людини з точки зору смертності та захворюваності. В даний час основні, трансляційні та клінічні дані надали величезну кількість інформації про етіологію ішемії міокарда. Проте клінічні, ангіографічні та аутоптичні дані свідчать про складну патофізіологію ІХС, яка виходить за рамки звичайної та спрощеної ролі атеросклерозу. З цієї причини необхідно подолати уявлення про те, що ІХС завжди є синонімом атеросклеротичного захворювання. Важливо проаналізувати запропоновані парадигми ІХС, щоб краще вивчити це складне захворювання та надати перспективи на майбутнє.

1. Порушення функції нирок при серцево-судинних захворюваннях та їх наслідки

Надзвичайне поширення світової епідемії цукрового діабету та метаболічного синдрому все більше викликає занепокоєння серед практикуючих лікарів, які прийшли до висновку про необхідний комплексний підхід до цієї задачі. Цукровий діабет та серцево-судинні захворювання часто мають взаємопов'язані аспекти: з одного боку, цукровий діабет може сприяти розвитку ішемічної хвороби серця, а з

¹¹ Li X, Zhai Y, Zhao J, et al.: Impact of metabolic syndrome and its components on prognosis in patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 704145. 10.3389/fcvm.2021.704145

іншого боку, багато людей із вже наявною ішемічною хворобою серця також мають цукровий діабет, або перебувають у переддіабетичному стані¹². Добре відомо, що серце й нирки та їх синергія є важливими для гемодинамічного гомеостазу. З початку XIX століття було визнано, що серцево-судинні та ниркові захворювання часто співіснують. У нефрологічній галузі загально визнано, що захворювання нирок сприяють виникненню серцево-судинних захворювань, але не завжди усвідомлюють, що серцево-судинні захворювання викликають або посилюють дисфункції нирок, таким чином ще більше погіршуючи серцеву функцію та створюючи порочне коло. Отже, виникла потреба у розробці спільного підходу до цього питання з боку кардіологів та ендокринологів, щоб сприяти покращенню якості діагностики та лікування захворювань тим пацієнтам, які мають об'єднані проблеми серцево-судинної системи та обміну речовин. Такий кардіодіабетологічний підхід не тільки критично важливий для пацієнта, але також відкриває перспективи для подальшого розвитку в галузі кардіології та ендокринології.

Серце та нирки необхідні для серцево-судинного (СС) гомеостазу. Серцева діяльність забезпечує кров і кисень до всіх органів тіла, тоді як нирки відіграють ключову роль у підтримці рідини, електrolітів та кислотно-лужної рівноваги, у синтезі гемоглобіну, а також у очищенні від продуктів метаболізму. Підтримка гемодинамічного гомеостазу залежить від багатьох складних та делікатних взаємодій між серцем й нирками¹³. Ця взаємодія точно регулюється нейрогормональною активністю, включаючи ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), симпатичну нервову систему (СНС) та передсердні натрійуретичні пептиди (АНП).

Часте співіснування серцево-судинних захворювань та захворювань нирок призвело до пропозиції щодо кардіоренальних синдромів (КРС), визначених як «складний патофізіологічний розлад серця та нирок, при якому гостра або хронічна дисфункція одного органу може викликати гостру або хронічну дисфункцію іншого органу»¹⁴. Ця класифікація надає клінічно орієнтоване описове визначення, однак ще не перевірене в клінічній практиці чи клінічних дослідженнях.

¹² Мітченко ОІ, Корпачев ВВ, та ін. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. – Київ, 2009. – 40 с.

¹³ Boudoulas KD, Boudoulas H. Cardiorenal interrelationship. *Cardiology*. 2021; 120 (3): 135-138. doi: 10.1159/000334407

¹⁴ Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 52 (19): 1527-1539. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051

Незважаючи на те, що ниркова дисфункція при серцево-судинних захворюваннях є в основному результатом гемодинамічних змін та нейрогормональної активації, у клінічній практиці кардіоренальні взаємодії є більш складними з багатьох причин. Фактично, серед них співіснування серцево-судинної та ниркової дисфункції часто може бути результатом спільних традиційних серцево-судинних факторів ризику, таких як гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння, ліпідні розлади та куріння, або нетрадиційних серцево-судинних факторів ризику, таких як запалення, розлади кісткової тканини та мінералів, анемія та недостатнє харчування¹⁵. У галузі нефрології, хоча й добре відомо, що коли захворювання нирок є основною подією, вони сприяють виникненню серцево-судинних захворювань, менш оцінюється те, що коли серцево-судинні захворювання є початковою подією, вони індукують або посилюють ниркову дисфункцію, яка, у свою чергу, пов'язана з подальшим погіршенням стану серцево-судинної системи (ССС). Крім того, у спільноті клінічних нефрологів патофізіологію ниркової дисфункції при серцево-судинних захворюваннях традиційно пов'язують зі зниженою артеріальною нирковою перфузією, а роль ниркової конгестії часом ігнорується.

Порушення серцево-судинної системи, навіть субклінічні, часто пов'язані з уже існуючою або новоутвореною хронічною хворобою нирок (ХХН): тобто оцінена швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв та/або альбумінурія або протеїнурія, яка може прогресувати до термінальної стадії захворювання нирок (ТСЗН) та сприяють серцево-судинній захворюваності та смертності (так званий хронічний КРС). Однак при гострих серцево-судинних захворюваннях часто важко відрізнити наявні хронічні порушення функції нирок від гострої ниркової дисфункції¹⁶. Насправді гострі серцево-судинні захворювання також часто асоціюються з гострим погіршенням функції нирок (ГФН) або гострим ураженням нирок (ГУН) (так званий гострий КРС), навіть якщо їх частота нерідка при хронічних ССЗ.

ХХН зустрічається у 6-12% загальної популяції¹⁷, але принаймні в п'ять разів частіше у пацієнтів із ССЗ. Поширеність ХХН є дещо нижчою в клінічних дослідженнях, які зазвичай виключають більш важку ХХН

¹⁵ Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, Darabian S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol.* 2023; 9(2): 99-111. doi: 10.1038/nrneph.2012.279

¹⁶ Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2020; 16(7): 541-547. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.02.001

¹⁷ De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31(3): 331-335. doi: 10.1093/ndt/gfv427

(сироватковий креатинін $\geq 2-3$ мг/дл), тому популяційні дослідження дають більш надійні дані. Так, поширеність базової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв була зареєстрована приблизно у 40-60% пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) із збереженою або зниженою фракцією викиду¹⁸¹⁹ та приблизно у 30-40% пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), цереброваскулярною хворобою або хворобою периферичних артерій (ХПА)²⁰. У цих пацієнтів ХХН зазвичай передусь або збігається з «початком» серцевої недостатності (СН).

Поширеність ШКФ < 60 є подібною або навіть вищою при гострих серцево-судинних захворюваннях, особливо при декомпенсованій гострій серцевій недостатності (ГСН, 50-70%)²¹²², при гострих коронарних синдромах (ГКС, 25-50%)²³, або в інсультах (25-30%)²⁴. Знову ж таки, за результатами багатьох досліджень проводяться ще або мета-аналізи, або їх переглядають.

¹⁸ Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA, Hsu G, Sung SH, Magid DJ, Go AS. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2023; 6 (3): 333-342. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000221

¹⁹ Bosselmann H, Gislason G, Gustafsson F, Hildebrandt PR, Videbaek L, Kober L, Torp-Pedersen C, Tonder N, Rossing K, Christensen S, Kamper AL, Heaf J, Schou M. Incidence and predictors of end-stage renal disease in outpatients with systolic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2023; 6 (6): 1124-1131. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000553

²⁰ Lacroix P, Aboyans V, Desormais I, Kowalsky T, Cambou JP, Constans J, Bura Rivière A; COPART investigators. Chronic kidney disease and the short-term risk of mortality and amputation in patients hospitalized for peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2013; 58 (4): 966-971. doi: 10.1016/j.jvs.2013.04.007

²¹ Ismailov RM, Goldberg RJ, Lessard D, Spencer FA. Decompensated heart failure in the setting of kidney dysfunction: a community-wide perspective. *Nephron Clin Pract*. 2017; 107 (4): c. 147-155. doi: 10.1159/000110035

²² Krishnamoorthy A, Greiner MA, Sharma PP, DeVore AD, Johnson KW, Fonarow GC, Curtis LH, Hernandez AF. Transient and persistent worsening renal function during hospitalization for acute heart failure. *Am Heart J*. 2014; 168 (6): 891-900. doi: 10.1016/j.ahj.2014.08.016

²³ Choi JS, Kim MJ, Kang YU, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Ahn YK, Jeong MH, Kim YJ, Cho MC, Kim CJ, Kim SW; Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Association of age and CKD with prognosis of myocardial infarction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023; 8 (6): 939-944. doi: 10.2215/CJN.06930712

²⁴ Husseini N, Fonarow GC, Smith EE, Ju C, Schwamm LH, Hernandez AF, Schulte PJ, Xian Y, Goldstein LB. Renal Dysfunction Is Associated With Poststroke Discharge Disposition and In-Hospital Mortality: Findings From Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke*. 2017; 48 (2): 327-334. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014601

Поширеність аномальної альбумінурії або протеїнурії є високою при ХСН (25-50%)²⁵ та при ГКС (15-20%)²⁶ порівняно із загальною популяцією (7%). Цікаво, що навіть якщо у більшості пацієнтів альбумінурія/протеїнурія була пов'язана з ШКФ < 60, багато пацієнтів з альбумінурією або протеїнурією мали ШКФ ≥ 60, таким чином збільшуючи розмірність ХХН.

У пацієнтів із вихідною ХХН наявність стабільної серцево-судинної недостатності або субклінічних серцево-судинних аномалій (гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), збільшення товщини інтими-медіа або кальцифікація аорти) була пов'язана з більш швидким прогресуванням ХХН, що призводило навіть до ТСЗН²⁷⁻²⁸. Так, було показано, що стабільні серцево-судинні захворювання також незалежно пов'язані з підвищеним розвитком нових ХХН, спостереження, яке нещодавно було підтверджено при ХСН у дуже великій когорті пацієнтів з нормальною базальною ШКФ. Крім того, субклінічні аномалії серця (тобто, ГЛШ) або ХПА були суттєво пов'язані з швидшим зниженням ШКФ із появою *de novo* ХХН²⁹.

ШКФ < 60 та її зниження незалежно пов'язані з новими серцево-судинними подіями, повторною госпіталізацією та коротко- та довготерміною смертністю при ЗСН³⁰ і при хронічній ІХС, цереброваскулярній хворобі або ХПА. Крім того, при ГСН, ГКС або гострому інсульті ШКФ < 60 суттєво і незалежно пов'язана з повторною госпіталізацією та коротко- та довготерміною смертністю. Те ж саме стосувалося альбумінурії або протеїнурії при ЗСН або ГКС навіть після коригування ШКФ. Підводячи підсумок, при серцево-судинних

²⁵ Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, Granger CB, Swedberg K, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ; CHARM Investigators and Committees. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. 2019; 374 (9689): 543-550. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61378-7

²⁶ Åkerblom A, Clare RM, Lokhnygina Y, Wallentin L, Held C, Van de Werf F, Moliterno DJ, Patel UD, Leonardi S, Armstrong PW, Harrington RA, White HD, Aylward PE, Mahaffey KW, Tricoci P. Albuminuria and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: Results from the TRACER trial. *Am Heart J*. 2016; 178: 1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2016.04.013

²⁷ Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, Sarnak MJ, Weiner DE. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med*. 2017; 167 (11): 1130-1136. doi: 10.1001/archinte.167.11.1130

²⁸ George LK, Koshy SKG, Molnar MZ, Thomas F, Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Heart Failure Increases the Risk of Adverse Renal Outcomes in Patients With Normal Kidney Function. *Circ Heart Fail*. 2017; 10 (8): e003825. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE

²⁹ Park M, Shlipak MG, Katz R, Agarwal S, Ix JH, Hsu CY, Peralta CA. Subclinical cardiac abnormalities and kidney function decline: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022; 7 (7): 1137-1144. doi: 10.2215/CJN.01230212

³⁰ Khan NA, Ma I, Thompson CR, Humphries K, Salem DN, Sarnak MJ, Levin A. Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 17 (1): 244-253. doi: 10.1681/ASN.2005030270

захворюваннях ХХН часто є найпотужнішим предиктором захворюваності та смертності, особливо коли співвідношення азоту сечовини крові до креатиніну вище норми³¹.

При серцево-судинних захворюваннях, на додаток до базової ХХН, ГФН або ГУН часто спостерігаються переважно у госпіталізованих пацієнтів. ГФН довільно визначається як гостре підвищення рівня креатиніну в сироватці крові на $\geq 0,5$ мг/дл або, альтернативно, на $\geq 0,3$ мг/дл, іноді пов'язане з підвищенням рівня креатиніну на $\geq 25\%$ ³². Ці гострі ускладнення спостерігаються приблизно у 15% госпіталізованих пацієнтів із ХСН і частіше при ГСН (10–50%). Приблизно 1/3–2/3 випадків гострої ниркової дисфункції є транзиторними³³.

У наведених вище дослідженнях у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями не лише базова ХХН, але й гострі ниркові ускладнення незалежно пов'язані з повторною госпіталізацією та коротко– та довготривалою смертністю. Тим не менш, не всі підвищення креатиніну в сироватці крові мають однакове значення та прогноз. Насправді, при стійкій ГФН/ГУН, чим більша тяжкість ниркової дисфункції, тим більше зростання смертності, навіть незважаючи на те, що в останніх дослідженнях стійка ГФН була значною мірою пов'язана зі смертністю лише у пацієнтів із залишковою гіперемією³⁴. Слід також відмітити, що транзиторний помірний ГФН/ГУН після деконгестії пацієнта може вказувати на адекватне лікування, а не обов'язково погіршення прогнозу, як це часто трапляється з ГФН на ранній стадії після початку прийому інгібіторів РААС³⁵.

³¹ Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med.* 2014; 116 (7): 466-473. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.014

³² Gotlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2022; 8: 136-141

³³ Choi JS, Kim YA, Kim MJ, Kang YU, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Ahn YK, Jeong MH, Kim SW. Relation between transient or persistent acute kidney injury and long-term mortality in patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013; 112 (1): 41-45. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.051

³⁴ Metra M, Cotter G, Senger S, Edwards C, Cleland JG, Ponikowski P, Cursack GC, Milo O, Teerlink JR, Givertz MM, O'Connor CM, Dittrich HC, Bloomfield DM, Voors AA, Davison BA. Prognostic Significance of Creatinine Increases During an Acute Heart Failure Admission in Patients With and Without Residual Congestion: A Post Hoc Analysis of the PROTECT Data. *Circ Heart Fail.* 2018; 11 (5): e004644. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004644

³⁵ Damman K, Solomon SD, Pfeffer MA, Swedberg K, Yusuf S, Young JB, Rouleau JL, Granger CB, McMurray JJ. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment: data from the CHARM-study programme. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18 (12): 1508-1517. doi: 10.1002/ehf.609

2. Патофізіологія порушень функції нирок при ССЗ та їх наслідки

Механізми виникнення ХХН при субклінічних ССЗ або коронарних, цереброваскулярних захворюваннях та захворюваннях периферичних артерій без серцевої недостатності (СН) у таких пацієнтів недостатньо вивчені.

При тривалій ГЛШ (особливо концентричній) або стабільній ССЗ часто присутні загальні традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань. Крім того, ендотеліальна дисфункція, артеріальна жорсткість та артеріосклероз можуть впливати на судинну систему нирок³⁶. У цих пацієнтів гемодинамічні механізми, навіть початкова легка систолічна та діастолічна дисфункція, можуть відіграти постійну патологічну роль. Вони можуть визначити помірну ниркову гіперперфузію та застій з подальшим субклінічним запаленням та нейрогормональною активацією з пошкодженням каналців, клубочковим (а також серцевим) фіброзом і протеїнурією³⁷. Додатковий внесок може бути отримано від токсичності звичайних ліків та/або від випадкових черезшкірних втручань та контрастних речовин. Після встановлення ХХН менш традиційні (залежні від ХХН) фактори ризику серцево-судинних захворювань та недостатнє використання кардіопротекторних препаратів і процедур можуть відігравати важливу роль у погіршенні функції серця.

При СН патофізіологія ниркової дисфункції є складною та багатофакторною. На сьогодні виділяють шість категорій факторів, які головним чином впливають на ниркові та серцеві наслідки при СН:

- 1) загальні традиційні серцево-судинні та ниркові фактори ризику;
- 2) гемодинамічні порушення внаслідок систолічної та/або діастолічної дисфункції та застійних явищ;
- 3) порушення внеску передсердь у діастолічне наповнення шлуночків у разі фібриляції передсердь;
- 4) активація симпатичної нервової системи (СНС) і запуск РААС та вазопресину;
- 5) інші фактори, такі як запалення, атеросклероз, жорсткість артерій та ендотеліальна дисфункція, анемія ± дефіцит заліза, неправильне харчування, токсичність ліків та процедур, зокрема надлишок діуретиків, недостатнє використання кардіопротекторних препаратів;

³⁶ O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2015; 46 (1): 200-204. doi: 10.1161/01.HYP.0000168052.00426.65

³⁷ Park M, Shlipak MG, Katz R, Agarwal S, Ix JH, Hsu CY, Peralta CA. Subclinical cardiac abnormalities and kidney function decline: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022; 7 (7): 1137-1144. doi: 10.2215/CJN.01230212

б) менш традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань, пов'язані з ХХН, включаючи низьку швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), а також кальцифікацію судин та клапанів, що ще більше погіршує стан серця.

Цікаво, що при помірному зниженні серцевого викиду швидкість клубочкової фільтрації підтримується на майже постійному рівні завдяки збільшенню фракції фільтрації за допомогою внутрішніх механізмів ауторегуляції нирок, таких як аферентна вазодилатація та переважна вазоконстрикція еферентних артеріол із вторинним підвищенням постгломерулярного опору. Як аферентна вазодилатація, так і еферентна вазоконстрикція збільшують капілярний гідростатичний тиск, тим самим протидіючи зниженій нирковій перфузії. Однак при сильному зниженні серцевого викиду відбувається вазоконстрикція також аферентних артеріол із збільшенням прегломерулярного опору, а ниркова ауторегуляторна здатність вичерпується із помітним зниженням клубочкового перфузійного тиску та ШКФ. У цьому випадку негемодинамічні фактори, такі як запальне вивільнення цитокінів, окислювальний стрес та ендотеліальна дисфункція, погіршують гемодинамічні розлади та сприяють подальшим змінам ШКФ.

Вищезазначена активація нейрогормональної осі прямо чи опосередковано також посилює каналцеву реабсорбцію NaCl та води, таким чином погіршуючи перевантаження рідиною та застій навіть за наявності лише незначного зниження серцевого викиду³⁸³⁹. Згодом може виникнути гостра ниркова дисфункція або навіть гострий тубулярний некроз; тубуло-інтерстиціальний фіброз та гломерулосклероз, що призводить до погіршення функції нирок у пацієнтів із ХХН, що призводить до ESRD (термінальна стадія ниркової недостатності) та може мати віддалені наслідки. Таким чином, у той час як нирки допомагають підтримувати гомеостаз у здорових суб'єктів, при СН вони сприяють погіршенню кардіоренального синдрому. Цікаво, що подібні реакції спостерігаються при СН із нормальним або підвищеним серцевим викидом, де нейрогормональна адаптація, реабсорбція солі та подальше збільшення об'єму крові спочатку зберігають ниркову перфузію⁴⁰. Нещодавні клінічні дані показали, що при стійкій легкій ХСН або навіть у важких чи гострих випадках низький серцевий викид («пряма недостатність») не є основним визначальним фактором

³⁸ Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev.* 2012; 95 (2): 405-4511. doi: 10.1152/physrev.00042.2012

³⁹ Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J.* 2017; 38 (24): 1872-1882. doi: 10.1093/eurheartj/ehx035

⁴⁰ Anand IS, Florea VG. High Output Cardiac Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2021; 3 (2): 151-159. doi: 10.1007/s11936-001-0070-1

аномалій нирок, але велику роль відіграє «зворотна недостатність»; це особливо очевидно при правошлуночковій недостатності та/або трикуспідальній регургітації. Цікаво, що застій у нирках, виявлений за допомогою внутрішньопаренхіматозного доплерівського венозного малюнка, демонструє незалежну та додаткову роль у прогнозуванні гіршого результату в амбулаторних пацієнтів із ХСН⁴¹ і, можливо, ГФН/ГУН⁴². Венозний застій при серцевій недостатності залежить від перевантаження рідиною та/або серцевої дисфункції, іноді з внеском тимчасового зниження спланхнічної ємності незалежно від перевантаження рідиною. Від половини до двох третин пацієнтів із ГСН мали клінічні ознаки гіперемії та/або відсутність значної втрати ваги під час госпіталізації, і обидва вони були пов'язані зі значним скоригованим підвищенням смертності та гострого погіршення функції нирок⁴³.

Венозний застій впливає на ниркові вени, де підвищення тиску ≥ 10 – 15 мм рт.ст. додатково змінює клубочкову гемодинаміку, резистентність нирок, реабсорбцію NaCl та вивільнення реніну й запальних цитокінів. Крім того, при важкій серцевій недостатності підвищення внутрішньочеревного тиску внаслідок вісцерального набряку та асцити ще більше підвищує нирковий венозний тиск, а також нейрогормональну активацію з наступним додатковим погіршенням ШКФ та екскреції натрію та води⁴⁴.

При серцево-судинних захворюваннях ГФН/ГУН, особливо якщо вони є стійкими, є маркерами тяжкого стану, у якому часто співіснують як тяжка СН, так і ХХН, що робить пацієнтів особливо вразливими до гострої ниркової дисфункції⁴⁵. Отже, задіяні всі описані вище механізми для пояснення ниркової дисфункції, зокрема зниження ниркової перфузії, венозний застій із підвищенням тиску в правому передсерді та ниркового венозного тиску, нейрогормональна активація та запалення. Іншими факторами схильності, які часто виявляються за допомогою

⁴¹ Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, Ishizu T, Kawakami Y, Aonuma K. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (8): 674-682. doi: 10.1016/j.jchf.2016.03.016

⁴² de la Espriella-Juan R, Núñez E, Miñana G, Sanchis J, Bayés-Genís A, González J, Chorro J, Núñez J. Intrarenal venous flow in cardiorenal syndrome: a shining light into the darkness. *ESC Heart Fail.* 2018; 5 (6): 1173-1175. doi: 10.1002/ehf2.12362

⁴³ Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Givertz MM, Bloomfield DM, Dittrich H, Damman K, Pérez-Calvo JI, Voors AA. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018; 258: 185-191. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067

⁴⁴ Mohamed H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 22: 615-621

⁴⁵ Lawson CA, Testani JM, Mamas M, Damman K, Jones PW, Teece L, Kadam UT. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. *Int J Cardiol.* 2018; 267: 120-127. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.090

багатофакторного аналізу, є початкова ХХН, діабет, гіпертонія, судинні захворювання, літній вік та анемія. Серед провокуючих факторів слід враховувати посилення застійних явищ, занадто малу втрату рідини або, навпаки, надлишок діуретиків, значне зниження систолічного артеріального тиску (САТ), нефротоксичні агенти або черезшкірні втручання з контрастними засобами.

3. Запалення як предиктор ішемічної хвороби серця

В останні десятиліття деякі автори припускають, що перебіг атеросклерозу підтримується запаленням, від його початку до тромботичних ускладнень. Насправді існує гіпотеза, що запалення стимулює ініціацію та еволюцію атеросклерозу. Це також сприяє виникненню гострих тромботичних ускладнень атеросклеротичної бляшки. За фізіологічних умов лейкоцити не активуються ендотелієм. Однак запалення серйозно змінює взаємодію між ендотелієм та лейкоцитами, що призводить до ендотеліальної експресії молекул адгезії, які зв'язуються з лейкоцитами, зберігаючи та підсилюючи місцеву запальну реакцію. Крім того, місцеве запалення виробляє деякі протеолітичні ферменти, що робить атеросклеротичну бляшку схильною до розриву.

Важливу роль у розвитку атеросклеротичного ураження та його клінічних проявах відіграє адаптивна імунна відповідь. Крім того, вона беруть участь у патогенезі традиційних серцево-судинних факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і метаболічний синдром, та дерегульовані на генетичній основі (тобто одонуклеотидні поліморфізми для рецептор інтерлейкіну (ІЛ)-6). Деякі клінічні дослідження висунули гіпотезу про кореляцію циркулюючих маркерів запалення, таких як С-реактивний білок (СРБ) та гомоцистеїн, зі схильністю до розвитку ІХС та пов'язаним із цим гіршим прогнозом.

Прогноз ІХС може бути покращений за допомогою лікування антибіотиками з урахуванням того, що зменшення кількості бактеріального ендотоксину, вторинного по відношенню до інфекції, мінімізує запалення. Крім того, інші нові нетрадиційні фактори ризику, такі як підвищені рівні окислених ліпопротеїдів низької щільності (ОхЛПНЩ) у плазмі та тканинах, видаються не менш важливими. Вважається, що ОхЛПНЩ відіграють фундаментальну роль у всьому процесі атерогенезу, від утворення бляшок до їх дестабілізації. ОхЛПНЩ визначають ендотеліальну дисфункцію, стимулюють

генерацію активних форм кисню (АФК), пригнічують синтез NO та посилюють адгезію моноцитів до активованих ендотеліальних клітин⁴⁶.

Цукровий діабет сприяє швидкому прогресуванню та ускладненню атеросклеротичної хвороби. Він посилює пошкодження судин, спричинене іншими серцево-судинними факторами ризику, такими як дисліпідемія. Гіперглікемія посилює виробництво АФК, які сприяють утворенню ОхЛПНЩ. Цукровий діабет також асоціюється з більш частими розривами бляшок та безсимптомною ішемією міокарда⁴⁷. Запалення бляшок та їх некротична ділянка більш поширені у хворих на цукровий діабет як 1, так і 2 типу. Крім того, запальні інфільтрати в основному складаються з Т-клітин та макрофагів. Зокрема, гіперглікемія та рівні гемоглобіну А1С (HbA1c) пов'язані із запаленням та розміром ядра атеросклеротичних бляшок та кальцифікацією. При цукровому діабеті коронарна кальцифікація обумовлена АФК, які стимулюють кілька механізмів, таких як судинне запалення, індуковане ядерним фактором каппа-підсилювач легкого ланцюга активованих В-клітин (NF- κ B), шлях і формування протеїнкінази С (PKC) розширених кінцевих продуктів глікації (AGE). Крім того, хронічна хвороба нирок часто вражає хворих на цукровий діабет та серцево-судинні захворювання. Він характеризується гіперфосфатемією, яка сприяє експресії генів, пов'язаних з остеогенними процесами і сприяє відкладенню кальцію в судинах. З цих причин гіперфосфатемія тісно пов'язана з розширенням кальцифікації бляшок.

Запалення було запропоновано як причину вразливості бляшки та потенційного розриву, відповідального за гостру атеротромботичну оклюзію судин та інфаркт тканини. Фактично, у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) ангіографічні дослідження виявили дані ураження, які не викликають вираженого стенозу. Тепер очевидно, що активація бляшки, а не стеноз, прискорює ішемію та інфаркт. Запалення відіграє ключову роль у ІХС та інших атеросклеротичних проявах. Імунні клітини домінують у ранніх атеросклеротичних ураженнях. Крім того, їх ефекторні молекули прискорюють прогресування уражень, а активація запалення може викликати ГКС. Баланс між запальною та протизапальною активністю контролює прогресування атеросклерозу. Метаболічні фактори можуть впливати на цей процес різними способами. Очевидно, вони сприяють відкладенню ліпідів в артеріях, ініціюючи нові раунди залучення

⁴⁶ Mollace V, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Muscoli S, Mollace R, Tavernese A, Gratteri S, Palma E, Morabito C. et al. Oxidized LDL attenuates protective autophagy and induces apoptotic cell death of endothelial cells: Role of oxidative stress and LOX-1 receptor expression. *Int. J. Cardiol.* 2015; 184, 152-158

⁴⁷ Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, Virmani R. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017, 37, 191-204

імунних клітин. Крім того, жирова тканина пацієнтів з метаболічним синдромом та ожирінням виробляє запальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин (TNF) та інтерлейкін-6 (IL-6).

Отже, ІХС виникає у результаті численних змін регулюючих судинних шляхів, що включає важкий атеросклероз лише в деяких випадках. Патофізіологія ІХС є складною та багатогранною, особливо якщо враховувати супутні стани. ХХН є важливим та незалежним фактором ризику як у первинній, так і у вторинній профілактиці ССЗ. ХХН призводить до прискореного перебігу ІХС, і важливо, щоб лікарі усвідомлювали цей підвищений ризик та агресивно лікували фактори ризику, щоб зменшити прогресування захворювання та рецидиви. Тому, підбір клініко-діагностичних маркерів, які б дозволяли своєчасно визначати функції нирок у хворих на ішемічну хворобу серця є вкрай важливою складовою сучасної клінічної практики.

4. Сучасні можливості дослідження функції нирок в медико-діагностичних установах України та світу

Хоча точний механізм зв'язку серцево-судинних захворювань із функцією нирок до кінця не з'ясований, рядом дослідників⁴⁸ було запропоновано кілька можливих обґрунтувань, які є такими: 1) пацієнти із серцево-судинними захворюваннями, особливо з фібриляцією передсердь (ФП) та серцевою недостатністю (СН), часто мають нижчий серцевий викид, що може збільшити роботу нирок, венозний тиск та призводить до зниження функції нирок; 2) як життєво важлива автономна нервова система, система ренін-ангіотензин-альдостерон відіграє вирішальну роль у роботі нирок. Тим не менш, гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, спричинена серцево-судинними захворюваннями, може стимулювати фіброз нирок та прогресування до термінальної стадії ниркової недостатності; 3) як часте ускладнення при ФП та інсульті, тромбоемболія може призвести до гострого або хронічного інфаркту нирки, що може порушити функцію нирок; 4) інші потенційні фактори, такі як вивільнення цитокінів запалення, окислювальний стрес та ендотеліальна дисфункція внаслідок серцево-судинних захворювань, можуть впливати на функцію нирок.

Якщо говорити про лабораторно-діагностичні маркери дослідження функції нирок, то серед них на сьогодні виділяють наступні. Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (eGFR, ШКФ) є

⁴⁸ Hu C, Li Y, Qian Y, Wu Z, Hu B, Peng Z. Kidney function and cardiovascular diseases: a large-scale observational and Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2023; 14: 1190938. doi: 10.3389/fimmu.2023.1190938

інформативним прогностичним фактором у пацієнтів з ІХС, незалежним від інших клінічних характеристик⁴⁹.

Найкращим загальним показником функції клубочків є *швидкість клубочкової фільтрації* (ШКФ). ШКФ – швидкість у мілілітрах на хвилину, з якою речовини в плазмі фільтруються через клубочок; іншими словами, очищення речовини з крові. Нормальна ШКФ для дорослого чоловіка становить від 90 до 120 мл на хвилину. Характеристики ідеального маркера ШКФ наступні: повинен з’являтися ендогенно в плазмі з постійною швидкістю; повинен вільно фільтруватися в клубочках; не може ні реабсорбуватися, ні секретуватися нирковими канальцями; не повинен піддаватися екстрауренальному виведенню.

Оскільки такого ендогенного маркера наразі не існує, використовуються екзогенні маркери ШКФ. Оцінка ШКФ за допомогою інуліну, який є полісахаридом та вважається еталонним методом для оцінки ШКФ. Це включає інфузію інуліну, а потім вимірювання рівня крові через певний період для визначення швидкості виведення інуліну. Іншими використовуваними екзогенними маркерами є радіоізотопи, такі як хром-51 етилендіамінтетраоцтова кислота (51 Cr-EDTA) та мічений технецієм-99 діетилентріамінпентаацетат (99 Tc-DTPA). Найбільш перспективним екзогенним маркером є нерадіоактивна контрастна речовина йогексол, особливо у дітей. Слід також відмітити, що незручність, пов’язана з використанням екзогенних маркерів, зокрема те, що тестування має проводитися в спеціалізованих центрах, і труднощі аналізу цих речовин, спонукали до використання саме ендогенних маркерів.

Найбільш часто використовуваним ендогенним маркером для оцінки функції клубочків є креатинін. Розрахований кліренс креатиніну використовується для надання показника ШКФ. Це передбачає збір сечі протягом 24-годинного періоду або, бажано, протягом точно визначеного періоду від 5 до 8 годин, оскільки 24-годинний збір, як відомо, ненадійний. Потім кліренс креатиніну розраховується за формулою:

$$C = (U \times V) / P,$$

де С – кліренс, U – концентрація в сечі, V – швидкість потоку сечі (об’єм/час, тобто мл/хв) і P – концентрація в плазмі.

Кліренс креатиніну слід скоригувати відповідно до площі поверхні тіла. Неправильний або неповний збір сечі є однією з основних проблем,

⁴⁹ Hlatky MA, Shilane D, Chang TI, Boothroyd D, Go AS. Incremental prognostic information from kidney function in patients with new onset coronary heart disease. Am Heart J. 2014; 167 (1): 86-92. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.0

що впливають на точність цього тесту; отже збір у визначений час є вигідним. Крім того, через канальцеву секрецію креатинін переочищує ШКФ приблизно на 10-20%. Креатинін є побічним продуктом креатинфосфату в м'язах, і він виробляється організмом з постійною швидкістю. Здебільшого креатинін очищається з крові повністю нирками. Зниження кліренсу нирками призводить до підвищення рівня креатиніну в крові. Кількість креатиніну, що виробляється в день, залежить від м'язової маси. Таким чином, існує різниця в діапазонах креатиніну між чоловіками та жінками з нижчими значеннями креатиніну у дітей та у дітей зі зменшеною м'язовою масою. Дієта також впливає на значення креатиніну. Креатинін може змінитися на 30% після вживання червоного м'яса. Оскільки ШКФ під час вагітності підвищується, тому спостерігаються нижчі значення креатиніну. Крім того, сироватковий креатинін є більш пізнім показником ниркової недостатності: ниркова функція знижується на 50%, перш ніж спостерігається підвищення сироваткового креатиніну.

Сироватковий креатинін також використовується в рівняннях для оцінки ШКФ, таких як Модифікована дієта при захворюваннях нирок (MDRD) та рівняння СКD-EPI (Співпраця з епідеміології хронічних захворювань нирок). Ці рівняння eGFR перевершують показники креатиніну в сироватці крові, оскільки вони включають змінні раси, віку та статі. ШКФ класифікується на наступні стадії залежно від захворювання нирок.

Стадії хронічної хвороби нирок (ХНН) за загальними наслідками при захворюваннях нирок (KDIGO):

- Стадія 1 ШКФ більше 90 мл/хв/1,73 м²
- Стадія 2 ШКФ – від 60 до 89 мл/хв/1,73 м²
- Стадія 3а ШКФ від 45 до 59 мл/хв/1,73 м²
- Стадія 3б ШКФ від 30 до 44 мл/хв/1,73 м²
- Стадія 4 ШКФ від 15 до 29 мл/хв/1,73 м²
- Стадія 5-ШКФ менше 15 мл/хв/1,73 м² (термінальна стадія ниркової недостатності)

Це забезпечує легшу оцінку ШКФ без збору сечі або використання екзогенних матеріалів. Однак, оскільки вони використовують сироватковий креатинін, на них також впливають проблеми, пов'язані з вимірюванням сироваткового креатиніну; тому потрібна поправка на расу, стать та вік.

Сечовина або Азот сечовини крові (BUN) – це азотовмісна сполука, що утворюється у печінці як кінцевий продукт білкового обміну та циклу сечовини. Близько 85% сечовини виводиться нирками; решта виводиться через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Рівні сечовини в сироватці крові підвищуються в умовах, коли нирковий кліренс

знижується (при гострій та хронічній нирковій недостатності / порушенні). Сечовина також може підвищуватися при інших станах, не пов'язаних із захворюваннями нирок, наприклад, кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, зневоднення, катаболічні стани та дієти з високим вмістом білка. Сечовина може знижуватися при голодуванні, дієті з низьким вмістом білка та важких захворюваннях печінки. Сироватковий креатинін є більш точним показником функції нирок, ніж сечовина; однак сечовина підвищується раніше при захворюваннях нирок.

Співвідношення BUN:креатинін може бути корисним для диференціації преренальних причин від ниркових ускладнень, коли BUN підвищений. При преренальному захворюванні це співвідношення близьке до 20:1, тоді як при внутрішньому захворюванні нирок воно ближче до 10:1. Кровотеча з верхніх відділів ШКТ може бути пов'язана з дуже високим співвідношенням BUN до креатиніну (іноді >30:1).

Цистатин С є низькомолекулярним білком, який функціонує як інгібітор протеази, що виробляється всіма ядерними клітинами в організмі. Він утворюється з постійною швидкістю та вільно фільтрується нирками. Сироваткові рівні цистатину С обернено корелюють зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Іншими словами, високі значення вказують на низьку ШКФ, тоді як нижчі значення вказують на вищу ШКФ, подібну до креатиніну. Ниркова обробка цистатину С відрізняється від креатиніну. У той час як клубочки вільно фільтрують обидва, після фільтрації цистатин С реабсорбується та метаболізується проксимальними нирковими канальцями, на відміну від креатиніну. Таким чином, за звичайних умов цистатин С не потрапляє в кінцеву сечу, що виділяється, в будь-якій значній мірі. Цистатин С вимірюють у сироватці крові та сечі. Переваги цистатину С перед креатиніном полягають у тому, що він не залежить від віку, об'єму м'язів або дієти, і різні звіти вказують на те, що він є більш надійним маркером ШКФ, ніж креатинін, особливо на ранніх стадіях ниркової недостатності. Цистатин С також був включений у рівняння eGFR, такі як комбіноване рівняння креатинін-цистатин KDIGO CKD-EPI. На концентрацію цистатину С може вплинути наявність раку, захворювання щитоподібної залози та тютюнопаління.

Альбумінурія та протеїнурія

Альбумінурія означає аномальну присутність альбуміну в сечі. Мікроальбумін, який вважається застарілим терміном, оскільки такої біохімічної молекули не існує, зараз називають лише альбуміном сечі. Альбумінурія використовується як маркер для виявлення початкової нефропатії у діабетиків. Це незалежний маркер серцево-судинних захворювань, оскільки він означає підвищену проникність ендотелію, а

також маркер хронічної ниркової недостатності. Альбумін сечі можна виміряти в 24-годинних зборах сечі або рано вранці/випадкових зразках як співвідношення альбумін/креатинін. Наявність альбумінурії у двох випадках за винятком інфекції сечовивідних шляхів свідчить про дисфункцію клубочків. Наявність альбумінурії протягом трьох та більше місяців свідчить про хронічне захворювання нирок. Явна протеїнурія визначається як понад 300 мг білка на день. Нормальний вміст білка в сечі становить до 150 мг на добу (30% альбумінів; 30% глобулінів; 40% білка Tamm-Horsfall protein). Також слід відмітити, що підвищена кількість білка в сечі може бути викликана: 1. Гломерулярна протеїнурія: спричинена дефектами пермселективності бар'єру клубочкової фільтрації до білків плазми (наприклад, гломерулонефрит або нефротичний синдром); 2. Тубулярна протеїнурія: спричинена неповною канальцевою реабсорбцією білків (наприклад, інтерстиціальний нефрит); 3. Протеїнурія переповнення: спричинена підвищенням концентрації білків у плазмі (наприклад, білок множинної мієломи – Бенс-Джонса, міоглобінурія); 4. Запалення сечовивідних шляхів або пухлина.

Білок сечі можна виміряти за допомогою збору 24-годинної сечі або випадкового співвідношення білок сечі:креатинін (зразок матеріалу рано вранці є кращим, оскільки він майже відповідає 24-годинному зразку).

Класифікація KDIGO визначає три стадії альбумінурії:

- A1: Менше 30 мг/г креатиніну;
- A2: від 30 до 300 мг/г креатиніну;
- A3: більше 300 мг/г креатиніну.

При нефротичному синдромі виділення білка з сечею перевищує 3,5 г на добу та супроводжується набряками, гіпоальбумінемією та гіперхолестеринемією.

Дослідження канальцевої функції

Ниркові канальці відіграють важливу роль у реабсорбції електролітів, води та підтримці кислотно-лужного балансу. У сечі можна виміряти електроліти – натрій, калій, хлорид, магній, фосфат, а також глюкозу. Вимірювання осмолярності сечі дозволяє оцінити концентруючу здатність сечових канальців. Осмолярність сечі вище 750 мОсмоль/кг H₂O свідчить про нормальну концентруючу здатність канальців. Для виключення нефрогенного нецукрового діабету можна використовувати тест на депривацію води. Крім того, при дистальному нирково-канальцевому ацидозі (НКА) тест на хлорид амонію можна використовувати для підтвердження діагнозу дистального НКА з нездатністю підкислити сечу до рН менше 5,3. При синдромі Фанконі спостерігаються аміноацидурія, глюкозурія, фосфатурія та втрата бікарбонатів (проксимальна НКА).

Аналіз сечі передбачає оцінку характеристик сечі, щоб допомогти діагностувати захворювання. Він складається з фізичного спостереження, хімічного та мікроскопічного дослідження. Фізичний огляд передбачає оцінку кольору та прозорості. У нормі сеча має солом'яний колір, а при зневодненні – темніша. Червона сеча може вказувати на гематурію або порфірію, або може означати споживання харчових продуктів, таких як буряк. Каламутна сеча може спостерігатися при наявності піурії внаслідок інфекції сечовивідних шляхів. Питома вага є показником концентраційної здатності нирок, який можна виміряти за допомогою рефрактометрії або хімічно за допомогою тестової смужки для сечі. Фізіологічний діапазон питомої ваги становить від 1,003 до 1,030. Питома вага збільшується в концентрованій сечі та знижується в розведеній сечі.

Смужка для аналізу сечі забезпечує якісний аналіз різних аналітів у сечі за допомогою хімічного аналізу. Dipstick використовує сухі хімічні методи для визначення наявності білка, глюкози, крові, кетонів, білірубину, уробіліногену, нітритів та лейкоцитарної естерази. Вимірну смужку можна проводити як тест на місці догляду. Зміни кольору після взаємодії сечі з хімічними реагентами, нанесеними на папір тестової смужки, порівнюються з кольоровою діаграмою для інтерпретації результатів. Аналіти, перевірені на тест-смужці з білком сечі, не повинні бути виявлені в здорових зразках сечі. У нормальній сечі білірубін не визначається. Глюкоза не виявляється у здорових пацієнтів, але може спостерігатися при цукровому діабеті, вагітності та нирковій глюкозурії, коли нирковий поріг 180 мг/дл знижується. Наявність аскорбінової кислоти (вітамін С) та деяких антибіотиків може вплинути на результати. Кров може бути присутня після пошкодження ниркового тракту або інфекції, а аскорбінова кислота викликає хібно негативний результат. Смужка для аналізу сечі визначає глобінову частину гемоглобіну, тому не може виявити різницю між наявністю міоглобіну та гемоглобіну в сечі.

Крім того, виявляються як інтактні еритроцити (еритроцити), так і гемоглобінурія. Наявність «крові» в тесті сечі з нормальними еритроцитами вказує на рабдоміоліз і може допомогти відрізнити його від гематурії, де еритроцити також виявляються на тест-смужці сечі. У нормальній сечі кількість еритроцитів на поле високої щільності становить від 0 до 3, а лейкоцитів (лейкоцитів) – від 0 до 5. Кетони присутні під час голодування, сильного блювання та діабетичного кетоацидозу. Смужка для вимірювання сечі виявляє лише ацетоацетат та ацетон, а не кетон бета-гідроксибутират. Білірубін виявляють при наявності кон'югованої гіпербілірубінемії. Типово може бути присутнім уробіліноген, але він відсутній при кон'югованій гіпербілірубінемії та

підвищується за наявності передпечінкової жовтяниці та гемолізу. Нітрит та лейкоцитарна естераза є показниками інфекції сечовивідних шляхів. Деякі бактерії, наприклад Enterobacteriaceae, перетворюють нітрати в нітрити.

Мікроскопічний аналіз передбачає вологий аналіз сечі для оцінки наявності клітин, циліндрів та кристалів, а також мікроорганізмів. Червоні циліндри зазвичай позначають гломерулонефрит, тоді як циліндри лейкоцитів узгоджуються з пієлонефритом. Наявність лейкоцитів і лейкоцитарних циліндрів свідчить про інфекцію; еритроцити свідчать про пошкодження нирок; циліндри еритроцитів вказують на пошкодження каналців або гломерулонефрит. Гіалінові циліндри складаються з білка та можуть виникати при захворюваннях клубочків. Жирові циліндри спостерігаються при нефротичному синдромі. Кристали також можна виявити в сечі, що свідчить про наступні захворювання: 1. Кристали потрійного фосфату мають вигляд «кришки труни» і їх можна побачити в лужній сечі та при інфекції сечовивідних шляхів; 2. Кристали сечової кислоти мають голчасту форму і пов'язані з подагрою; 3. Кристали оксалату мають форму оболонки та присутні при отруєнні етиленгліколом або первинній і вторинній гіпероксалурії; 4. Кристали цистину мають шестигранну форму і спостерігаються при цистинурії.

Найкращим зразком для аналізу сечі є щойно випорожнена середня сеча. Середня сеча з меншою ймовірністю буде забруднена комменсальними бактеріями та епітеліальними клітинами.

Гостра ниркова недостатність проти хронічної

Гостра ниркова недостатність або гостре ураження нирок (ГУН) означає раптовий початок ураження нирок протягом кількох годин або днів. Хронічна хвороба нирок (ХХН) спричинена тривалими хворобами, такими як гіпертонія та діабет. Причини гострого ураження нирок можна розділити на такі:

1. Причини, що призводять до зниження кровотоку в нирках (преренальні причини), наприклад, гіпотензивний та кардіогенний шок, зневоднення та втрата крові внаслідок великої травми;

2. Причини, що призводять до прямого пошкодження нирок (ниркові/внутрішні причини), такі як пошкодження нирок нефротоксичними ліками та іншими токсинами, сепсис, рак, такий як мієлома, аутоімунні захворювання або стани, що викликають запалення, або пошкодження ниркових каналців;

3. Причини, що призводять до закупорки сечовивідних шляхів, такі як рак сечового міхура, простати або шийки матки, великі камені в нирках та згустки крові в сечовивідних шляхах.

Важливо відзначити, що преренальне ураження нирок може прогресувати до гострого тубулярного некрозу (ГТН) та спричинити власне ураження нирок.

Диурез є корисним інструментом для оцінки функції нирок та використовується в рекомендаціях для визначення ГУН. У пацієнтів з ГУН спостерігається олігурія (менше 400 мл на добу). Класифікація RIFLE (ризик, травма, відмова, втрата функції нирок і термінальна стадія ниркової хвороби) базується на креатиніні сироватки, змінах ШКФ та детермінантах виділення сечі. Критерії класифікації гострої ниркової недостатності (AKIN) для ГУН також використовують зміни креатиніну в сироватці крові та виділення сечі; однак він не залежить від змін ШКФ і не потребує вихідного рівня креатиніну сироватки.

Інші лабораторні дослідження, крім креатиніну сироватки, відіграють важливу роль у діагностиці ГУН та допомагають диференціювати різні типи гострого ураження нирок. Це важливо, оскільки це визначатиме відповідне лікування пацієнтів, причому пацієнтів із преренальними причинами лікуватимуть заміщенням рідини. Навпаки, пацієнтам із нирковими та пост-ренальними причинами рідина буде давати більш консервативно.

Дослідження, які допомагають визначити, чи є ураження нирок преренальним, нирковим або постренальним, включають вимірювання питомої ваги сечі, яка збільшується (більше 1,020) у разі дегідратації та преренальних причин. Наявність лейкоцитів та еритроцитів, епітеліальних клітин канальців, зліпків або кристалів в осаді сечі під світловим мікроскопом може допомогти в диференціальній діагностиці.

Фракційна екскреція натрію (FeNa) корисна для диференціації гострого тубулярного некрозу від преренальної уремії. Це вимагає вимірювання креатиніну та натрію в сироватці крові та вимірювання креатиніну та натрію в точкових зразках сечі. Фракційне виділення розраховується за такою формулою:

$$\text{FeNa} = 100 \times (\text{натрій у сечі} \times \text{креатинін сироватки}) / (\text{натрій сироватки} \times \text{креатинін сечі}).$$

Значення менше 1% вказує на преренальну причину, а значення більше 2% вказують на внутрішні причини. Однак у пацієнтів, які отримують діуретичну терапію, FeNa не є надійним. Точкові концентрації натрію в сечі менше 20 ммоль/л є показником преренального ГУН. Фракційну екскрецію сечовини, розраховану подібно до FeNa з використанням сечовини в сироватці крові та сечовини в сечі замість натрію, також можна використовувати для визначення наявності преренального порівняно з внутрішнім ГУН, причому значення менше 35% свідчать про преренальне пошкодження. Осмоляльність сечі понад 500 мОсм/кг пов'язана з преренальними

причинами, тоді як осмоляльність, подібна до сироваткової (приблизно 300 мОсм/кг), відображає внутрішню причину.

Нові біомаркери

Повідомлялося, що кілька нових біомаркерів є корисними для визначення ГУН та мають користь у диференціації між ГУН і стабільною ХХН, а також преренальним і внутрішнім ГУН. До них належать низькомолекулярні білки, які присутні в системному кровообігу та піддаються клубочковій фільтрації (наприклад, цистатин С, бета2-мікроглобулін та ретинолзв'язуючий білок), а також білки, які виробляються у відповідь на пошкодження клітин/тканин (NGAL (ліпокалін, пов'язаний з нейтрофільною желатиназою), молекула пошкодження нирок 1 (KIM-1), білок, що зв'язує жирні кислоти L-типу (L-FABP), FGF23 (фактор росту фібробластів 23) та бета-білок).

Таким чином, узагальнюючі можна виділити наступне. Показання для оцінки функції нирок різноманітні й варіюються від гострих невідкладних станів до хронічних. В першу чергу тести функції нирок проводяться для виявлення захворювання нирок, щоб визначити відповідне лікування пацієнта та запобігти подальшому погіршенню функції нирок. Додатковими показаннями для пацієнтів, у яких виявлено захворювання нирок, є визначення стадії або типу захворювання нирок та моніторинг прогресування захворювання нирок, щоб переконатися, що оптимальне лікування відбувається вчасно, і моніторинг відповіді на втручання. В інших сценаріях може знадобитися дослідження функції нирок для визначення та моніторингу функції нирок, якщо для лікування пацієнта розпочато лікування відомим або, можливо, нефротоксичним терапевтичним агентом. Тести ниркової функції також можуть бути використані для визначення того, яка область функціональної одиниці нирки (нефрону) уражена, наприклад, гломерулярна проти тубулярної хвороби⁵⁰.

Тести функції нирок можна використовувати для оцінки загальної функції нирок шляхом прямого вимірювання або оцінки швидкості клубочкової фільтрації. Оцінка ШКФ використовується для визначення наявності порушення функції нирок. Якщо воно знижується протягом певного періоду, це може визначити наявність хронічної хвороби нирок, а також її стадію. Крім того, тести функції нирок можуть бути використані, щоб визначити, чи є захворювання нирок гострим чи хронічним. У випадку альбуміну в сечі його можна використовувати для виявлення початкової нефропатії у пацієнтів групи ризику, наприклад, у пацієнтів з діабетом. Розлади функції каналців, такі як синдром

⁵⁰ Hounkpatin HO, Fraser SDS, Glidewell L, Blakeman T, Lewington A, Roderick PJ. Predicting Risk of Recurrent Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Nephron*. 2019; 142 (2): 83-90

Фанконі, можна виявити за допомогою тестів функції нирок, зокрема, вимірювання амінокислот, глюкози, фосфату та рН сечі.

ВИСНОВКИ

1. Співіснування серцево-судинної та ниркової дисфункції часто може бути результатом спільних традиційних серцево-судинних факторів ризику, таких як гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння, ліпідні розлади та тютюнопаління, або нетрадиційних серцево-судинних факторів ризику, таких як запалення, розлади кісткової тканини та мінералів, анемія та недостатнє харчування.

2. При серцево-судинних захворюваннях хронічна хвороба нирок часто є найпотужнішим предиктором захворюваності та смертності, особливо коли співвідношення азоту сечовини крові до креатиніну вище норми. У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями не лише базова хронічна хвороба нирок, але й гострі ниркові ускладнення незалежно пов'язані з повторною госпіталізацією та коротко- та довготривалою смертністю. Тим не менш, не всі підвищення креатиніну в сироватці крові мають однакове значення та прогноз.

3. При серцево-судинних захворюваннях гостре порушення функції нирок/гостре ураження нирок, особливо якщо вони є стійкими, є маркерами тяжкого стану, у якому часто співіснують як тяжка серцева недостатність, так і хронічна хвороба нирок, що робить пацієнтів особливо вразливими до гострої ниркової дисфункції. Це призводить до такої ниркової дисфункції, як зниження ниркової перфузії, венозний застій із підвищенням тиску в правому передсерді та ниркового венозного тиску, нейрогормональна активація та запалення.

4. Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації є інформативним прогностичним фактором у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, незалежним від інших клінічних характеристик. Для цього використовуються екзогенні маркери швидкості клубочкової фільтрації, які оцінюють за допомогою інуліну, що вважається еталонним методом.

5. Креатинін є ендегенним маркером для оцінки функції клубочків. Сироватковий креатинін є більш точним показником функції нирок, ніж сечовина; однак сечовина підвищується раніше при захворюваннях нирок. Сироваткові рівні цистатину С обернено корелюють зі швидкістю клубочкової фільтрації. Переваги цистатину С перед креатиніном полягають у тому, що він не залежить від віку, об'єму м'язів або дієти, до того ж він є більш надійним маркером швидкості клубочкової фільтрації, ніж креатинін, особливо на ранніх стадіях ниркової недостатності.

6. Альбумінурія використовується як маркер для виявлення початкової нефропатії у діабетиків. Це незалежний маркер серцево-судинних захворювань, оскільки він означає підвищену проникність ендотелію, а також маркер хронічної ниркової недостатності.

АНОТАЦІЯ

Сучасний стан досліджень функції нирок у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) має велике значення та актуальність через декілька ключових факторів. По-перше, ІХС залишається лідером серед причин смертності та хвороб громадського здоров'я. Патологія серця та нирок часто взаємопов'язані, і дослідження функції нирок у хворих на ІХС може допомогти зрозуміти та запобігти спільним ускладненням. По-друге, фактори ризику для розвитку ІХС та хвороб нирок часто співпадають, включаючи високий кров'яний тиск, діабет, гіперхолестеринемію та інші. Дослідження функції нирок може розкрити взаємозв'язок між цими факторами та патологією. По-третє, деякі механізми пошкодження серця та нирок можуть бути спільними, такі як запалення, оксидативний стрес та атеросклероз. Вивчення цих механізмів може привести до розробки спільних підходів до лікування та профілактики. Отже, вивчення сучасного стану можливостей дослідження функції нирок у пацієнтів з ішемічною хворобою серця має важливе значення для покращення діагностики, лікування та профілактики цих серйозних захворювань.

Одержані висновки та їх новизна. Співіснування серцево-судинної та ниркової дисфункції часто може бути результатом спільних традиційних серцево-судинних факторів ризику, таких як гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння, ліпідні розлади та тютюнопаління, або нетрадиційних серцево-судинних факторів ризику, таких як запалення, розлади кісткової тканини та мінералів, анемія та недостатнє харчування. При серцево-судинних захворюваннях гостре порушення функції нирок/гостре ураження нирок, особливо якщо вони є стійкими, є маркерами тяжкого стану, у якому часто співіснують як тяжка серцева недостатність, так і хронічна хвороба нирок, що робить пацієнтів особливо вразливими до гострої ниркової дисфункції. Це призводить до такої ниркової дисфункції, як зниження ниркової перфузії, венозний застій із підвищенням тиску в правому передсерді та ниркового венозного тиску, нейрогормональна активація та запалення.

Література

1. WHO. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2022 Sep 06. Available: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R, Bairami F, Aboyans V, Timmis AD, Vardas P, Leal J. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *European Heart Journal*. 2023; ehad583, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad583>
3. EUROSTAT. Database. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/main/data/database> (accessed 7 Jul 2023).

4. Kouwenhoven-Pasmooij TA, Burdorf A, Roos-Hesselink JW, Hunink MG, Robroek SJ. Cardiovascular disease, diabetes and early exit from paid employment in Europe; the impact of work-related factors. *Int J Cardiol* 2016; 215: 332-337. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.090>

5. Khan M, Hashim M, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020; 12 (7): e9349. doi:10.7759/cureus.9349

6. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 2018; 37: 1595-1607

7. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 12 (6): 295-300. doi: 10.5551/jat.12.295

8. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 49: 403-414

9. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J*. 2017; 28: 857-864

10. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2022; 106: 3143-3421

11. Li X, Zhai Y, Zhao J, et al.: Impact of metabolic syndrome and its components on prognosis in patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 704145. [10.3389/fcvm.2021.704145](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.704145)

12. Мітченко ОІ, Корпачев ВВ, та ін. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. – Київ, 2009. – 40 с.

13. Boudoulas KD, Boudoulas H. Cardiorenal interrelationship. *Cardiology*. 2021; 120 (3): 135-138. doi: 10.1159/000334407

14. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 52 (19): 1527-1539. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051

15. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, Darabian S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential

targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol.* 2023; 9(2): 99-111. doi: 10.1038/nrneph.2012.279

16. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2020; 16 (7): 541-547. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.02.001

17. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31 (3): 331-335. doi: 10.1093/ndt/gfv427

18. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA, Hsu G, Sung SH, Magid DJ, Go AS. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2023; 6 (3): 333-342. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000221

19. Bosselmann H, Gislason G, Gustafsson F, Hildebrandt PR, Videbaek L, Kober L, Torp-Pedersen C, Tonder N, Rossing K, Christensen S, Kamper AL, Heaf J, Schou M. Incidence and predictors of end-stage renal disease in outpatients with systolic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2023; 6 (6): 1124-1131. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000553

20. Lacroix P, Aboyans V, Desormais I, Kowalsky T, Cambou JP, Constans J, Bura Rivière A; COPART investigators. Chronic kidney disease and the short-term risk of mortality and amputation in patients hospitalized for peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2013; 58 (4): 966-971. doi: 10.1016/j.jvs.2013.04.007

21. Ismailov RM, Goldberg RJ, Lessard D, Spencer FA. Decompensated heart failure in the setting of kidney dysfunction: a community-wide perspective. *Nephron Clin Pract.* 2017; 107 (4): c147-155. doi: 10.1159/000110035

22. Krishnamoorthy A, Greiner MA, Sharma PP, DeVore AD, Johnson KW, Fonarow GC, Curtis LH, Hernandez AF. Transient and persistent worsening renal function during hospitalization for acute heart failure. *Am Heart J.* 2014; 168 (6): 891-900. doi: 10.1016/j.ahj.2014.08.016

23. Choi JS, Kim MJ, Kang YU, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Ahn YK, Jeong MH, Kim YJ, Cho MC, Kim CJ, Kim SW; Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Association of age and CKD with prognosis of myocardial infarction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023; 8 (6): 939-944. doi: 10.2215/CJN.06930712

24. Husseini N, Fonarow GC, Smith EE, Ju C, Schwamm LH, Hernandez AF, Schulte PJ, Xian Y, Goldstein LB. Renal Dysfunction Is Associated With Poststroke Discharge Disposition and In-Hospital Mortality: Findings From Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke.* 2017; 48 (2): 327-334. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014601

25 Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, Granger CB, Swedberg K, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray

JJ; CHARM Investigators and Committees. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. 2019; 374 (9689): 543-550. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61378-7

26. Åkerblom A, Clare RM, Lokhnygina Y, Wallentin L, Held C, Van de Werf F, Moliterno DJ, Patel UD, Leonardi S, Armstrong PW, Harrington RA, White HD, Aylward PE, Mahaffey KW, Tricoci P. Albuminuria and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: Results from the TRACER trial. *Am Heart J*. 2016; 178: 1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2016.04.013

27. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, Sarnak MJ, Weiner DE. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med*. 2017; 167 (11): 1130-1136. doi: 10.1001/archinte.167.11.1130

28. George LK, Koshy SKG, Molnar MZ, Thomas F, Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Heart Failure Increases the Risk of Adverse Renal Outcomes in Patients With Normal Kidney Function. *Circ Heart Fail*. 2017; 10 (8): e003825. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE

29. Park M, Shlipak MG, Katz R, Agarwal S, Ix JH, Hsu CY, Peralta CA. Subclinical cardiac abnormalities and kidney function decline: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022; 7 (7): 1137-1144. doi: 10.2215/CJN.01230212

30. Khan NA, Ma I, Thompson CR, Humphries K, Salem DN, Sarnak MJ, Levin A. Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 17 (1): 244-253. doi: 10.1681/ASN.2005030270

31. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med*. 2014; 116 (7): 466-473. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.014

32. Gotlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail*. 2022; 8: 136-141

33. Choi JS, Kim YA, Kim MJ, Kang YU, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Ahn YK, Jeong MH, Kim SW. Relation between transient or persistent acute kidney injury and long-term mortality in patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013; 112 (1): 41-45. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.051

34. Metra M, Cotter G, Senger S, Edwards C, Cleland JG, Ponikowski P, Cursack GC, Milo O, Teerlink JR, Givertz MM, O'Connor CM, Dittrich HC, Bloomfield DM, Voors AA, Davison BA. Prognostic Significance of Creatinine Increases During an Acute Heart Failure Admission in Patients With and Without Residual Congestion: A Post Hoc Analysis of the PROTECT Data. *Circ Heart Fail*. 2018; 11 (5): e004644. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004644

35. Damman K, Solomon SD, Pfeffer MA, Swedberg K, Yusuf S, Young JB, Rouleau JL, Granger CB, McMurray JJ. Worsening renal function and

outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment: data from the CHARM-study programme. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18 (12): 1508-1517. doi: 10.1002/ejhf.609

36. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension.* 2015; 46 (1): 200-204. doi: 10.1161/01.HYP.0000168052.00426.65

37. Park M, Shlipak MG, Katz R, Agarwal S, Ix JH, Hsu CY, Peralta CA. Subclinical cardiac abnormalities and kidney function decline: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 7 (7): 1137-1144. doi: 10.2215/CJN.01230212

38. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev.* 2012; 95 (2): 405-451. doi: 10.1152/physrev.00042.2012

39. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J.* 2017; 38 (24): 1872-1882. doi: 10.1093/eurheartj/ehx035

40. Anand IS, Florea VG. High Output Cardiac Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2021; 3 (2): 151-159. doi: 10.1007/s11936-001-0070-1

41. Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, Ishizu T, Kawakami Y, Aonuma K. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (8): 674-682. doi: 10.1016/j.jchf.2016.03.016

42. de la Espriella-Juan R, Núñez E, Miñana G, Sanchis J, Bayés-Genís A, González J, Chorro J, Núñez J. Intrarenal venous flow in cardiorenal syndrome: a shining light into the darkness. *ESC Heart Fail.* 2018; 5 (6): 1173-1175. doi: 10.1002/ehf2.12362

43. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Givertz MM, Bloomfield DM, Dittrich H, Damman K, Pérez-Calvo JI, Voors AA. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018; 258: 185-191. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067

44. Mohamed H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 22: 615-621

45. Lawson CA, Testani JM, Mamas M, Damman K, Jones PW, Teece L, Kadam UT. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. *Int J Cardiol.* 2018; 267: 120-127. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.090

46. Mollace V, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Muscoli S, Mollace R, Tavernese A, Gratteri S, Palma E, Morabito C. et al. Oxidized LDL attenuates protective autophagy and induces apoptotic cell death of endothelial cells:

Role of oxidative stress and LOX-1 receptor expression. *Int. J. Cardiol.* 2015; 184, 152-158

47. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, Virmani R. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017, 37, 191-204

48. Hu C, Li Y, Qian Y, Wu Z, Hu B, Peng Z. Kidney function and cardiovascular diseases: a large-scale observational and Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2023; 14: 1190938. doi: 10.3389/fimmu.2023.1190938

49. Hlatky MA, Shilane D, Chang TI, Boothroyd D, Go AS. Incremental prognostic information from kidney function in patients with new onset coronary heart disease. *Am Heart J.* 2014; 167 (1): 86-92. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.006

50. Hounkpatin HO, Fraser SDS, Glidewell L, Blakeman T, Lewington A, Roderick PJ. Predicting Risk of Recurrent Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Nephron.* 2019; 142 (2): 83-90

Information about the authors:

Turytska Tetiana Hryhorivna,

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Physical Therapist

Municipal non-commercial enterprise "Municipal multiprofile clinical
hospital for mothers and children named after prof. M. F. Rudniev"

of the Dnipro City Council

26, Lesya Ukrainka ave., Dnipro, 49000, Ukraine

Latsynska Svitlana Anatoliivna,

Candidate of Medical Sciences,

Doctor of the highest category,

Associate Professor at the Department of General Medicine
with a Course of Physical Therapy

Oles Honchar Dnipro National University

72, Nauky ave., Dnipro, 49045, Ukraine

Shendrik Liubov Mykhailivna,

Candidate of Medical Sciences,

Doctor of the highest category,

Associate Professor at the Department of General Medicine
with a Course of Physical Therapy

Oles Honchar Dnipro National University

72, Nauky ave., Dnipro, 49045, Ukraine