

# Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса

Ю. Н. Панина, [doc.panina@yandex.ru](mailto:doc.panina@yandex.ru)

В. И. Вишневский, [vishnevsky.orel@mail.ru](mailto:vishnevsky.orel@mail.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Медицинский институт; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, 95

## Резюме

Комбинация заболеваний сердца и почек, обусловленная хронической сердечной недостаточностью и утяжеленная поражением почек, называемая кардиоренальным синдромом, все чаще признается критической патологической единицей, влекущей ухудшение прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца. Патогенез, прогностические предикторы и методы лечения пока еще изучены недостаточно, что делает исследования кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца крайне актуальными. Конечной целью исследований является снижение бремени болезни путем точной диагностики, прогнозирования, эффективного лечения и профилактики. Данная работа направлена на обзор современных исследований в области патогенеза и методов диагностики и лечения кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца. Проблема с кардиоренальным синдромом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца делает необходимым разработку и внедрение новых подходов к нефропротекции. Исходный уровень креатинина и мочевины в плазме, особенно его повышение во время госпитализации, является маркером ухудшения функции почек. Новые целевые методы лечения, такие как ингибиторы ангиотензина/неприлизина и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, предлагают новые возможности для реализации потенциальных преимуществ в снижении сердечных и почечных неблагоприятных исходов. До недавнего времени не существовало специфических терапевтических средств для пациентов с кардиоренальным синдромом и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца. Новые целевые методы лечения открывают новые возможности для реализации потенциальных преимуществ в снижении сердечных и почечных неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца. Рандомизированные клинические испытания, направленные на пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца, продолжаются с целью выявления оптимальных новых методов лечения, которые могут изменить их прогноз.

**Ключевые слова:** кардиоренальный синдром, хроническая сердечная недостаточность, сохранная фракция выброса левого желудочка.

**Для цитирования:** Панина Ю. Н., Вишневский В. И. Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 78–81. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.012>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Cardiorenal relationships in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

Yuliya N. Panina, [doc.panina@yandex.ru](mailto:doc.panina@yandex.ru)

Valeriy I. Vishnevsky, [vishnevsky.orel@mail.ru](mailto:vishnevsky.orel@mail.ru)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orel State University named after I. S. Turgenev, Medical Institute; 95 Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia

## Abstract

The combination of heart and kidney diseases caused by chronic heart failure and aggravated by kidney damage, called cardiorenal syndrome, is increasingly recognized as a critical pathological unit, leading to a worsening of the prognosis in patients with chronic heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction of the heart. The pathogenesis, prognostic predictors and treatment methods have not yet been sufficiently studied, which makes studies of cattle in patients with chronic heart failure with a preserved left ventricular

ejection fraction of the heart extremely relevant. The ultimate goal of research is to reduce the burden of disease through prediction, prevention and effective treatment. This work is aimed at reviewing current research in the field of pathogenesis and methods of diagnosis and treatment of cardiorenal relationships in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. The problem with cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure makes it necessary to develop and implement new approaches to nephroprotection. The initial level of creatinine and urea in plasma, especially its increase during hospitalization, is a marker of deterioration of kidney function. New targeted therapies, such as angiotensin/neprilysin inhibitors and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, offer new opportunities to realize potential benefits in reducing cardiac and renal adverse outcomes. Until recently, there were no specific therapeutic agents for patients with cardiorenal syndrome and chronic heart failure. New targeted therapies open up new opportunities to realize potential benefits in reducing cardiac and renal adverse outcomes in patients with chronic heart failure. Randomized clinical trials aimed at patients with chronic heart failure are continuing in order to identify optimal new treatments that may change their prognosis.

**Keywords:** cardiorenal syndrome, chronic heart failure, left ventricular ejection fraction.

**For citation:** Panina Yu. N., Vishnevsky V. I. Cardiorenal relationships in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Lechaschi Vrach*. 2023; 10 (26): 78-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.012>

**Conflict of interests.** Not declared.

**В** последние два десятилетия основные усилия кардиологов были направлены на изучение эпидемии хронической сердечной недостаточности (ХСН), а точнее эпидемии госпитализаций, поскольку все больше выживших после терапии становятся кандидатами на повторные госпитализации.

ХСН включает два подтипа — сердечная недостаточность со сниженной и с сохраненной фракцией выброса (ХСНнФВ и ХСНсФВ соответственно). ХСН — клинический синдром, связанный с низким качеством жизни, значительным использованием ресурсов здравоохранения и преждевременной смертностью, имеющий тенденцию к увеличению распространенности среди населения [1, 2]. Общая смертность пациентов с ХСН в РФ — 6% в год [3]. Сообщения о летальности у пациентов с ХСНнФВ и ХСНсФВ существенно разнятся. По данным S. M. Dunlay с соавт. мультиморбидность характерна для обоих типов ХСН, но несколько более выражена при ХСНсФВ. Большинство смертей у пациентов с ХСНсФВ ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), при этом доля летальных случаев, не связанных с болезнями сердечного континуума, выше у пациентов с ХСНсФВ по сравнению с ХСНнФВ [1].

Наряду с этим, по данным C. W. Tsao с соавт., не было выявлено существенных различий в показателях смертности от ССЗ и неССЗ в течение десятилетий в пределах подтипов ХСН или между ХСНсФВ и ХСНнФВ [4]. Показатели смертности от ХСНсФВ через  $4 \pm 2$  года наблюдения были одинаковыми у женщин и мужчин, однако более высокую распространенность ХСНсФВ и худший прогноз L. Y. Sun с соавт. обнаруживали у женщин [5]. Также прогностически важным фактором у пациентов с ХСН считается перенесенный инфаркт миокарда [6].

До сих пор недостаточно изучены патогенез, предикторы возникновения и фенотипирование ХСН для разработки индивидуального подхода к лечению [2]. При этом понятно, что ХСН — развивающееся заболевание с признаками неразрешающегося воспаления, эндотелиальной дисфункции и полиорганных дефектов.

Ведение пациентов с клинической ХСНсФВ часто осложняется сопутствующей почечной дисфункцией, известной как кардиоренальный синдром (КРС). КРС возникает в результате сложного и двунаправленного взаимодействия между отказавшим сердцем и почками [7]. КРС представляет собой патологию, при которой дисфункция одного органа может вызвать острую или хроническую дисфункцию другого. Речь идет о конвергенции взаимодействия сердца и почек через несколько интерфейсов. КРС у больных ХСН является

закономерным процессом [8] в ходе тесно взаимосвязанных кардиоренальных взаимоотношений [7, 9, 10].

Сложность КРС в сочетании с заметным отсутствием научно обоснованных методов лечения ХСНсФВ подчеркивает важность изучения механизмов и целевых путей у пациентов с КРС при ХСНсФВ [11]. Конечной целью исследований является снижение бремени болезни путем прогнозирования, профилактики и эффективного лечения.

Существует ограниченная информация о патофизиологии и вариантах лечения ухудшения функции почек при ХСНсФВ [7], в этой связи исследования данного патологического процесса крайне актуальны.

В целом патогенез КРС включает метаболические, гемодинамические, нейрогормональные и воспалительные механизмы, а также атеросклеротическую дегенерацию [12]. В патогенезе КРС на фоне ХСНсФВ ключевую роль играют повышенное центральное венозное и внутрибрюшное давление, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), деформация ЛЖ, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оксидативное повреждение, легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка (ПЖ) [7]. Повышение центрального венозного давления, по-видимому, является одним из ключевых моментов, который следует учитывать среди прочих — таких как повышение внутрибрюшного давления [13]. В некоторых работах существенное значение в патогенезе КРС отводят правожелудочковой недостаточности, которая вносит вклад в традиционную концепцию прямой недостаточности, обеспечивая дефицитную предварительную нагрузку для поддержания сердечного выброса, тем самым создавая недостаточное наполнение артерий и нарушение почечной перфузии. Системный венозный застой в результате обратной недостаточности получил признание как важный фактор, способствующий развитию КРС [9, 10].

Современные воззрения на патогенез КРС при ХСНсФВ сводятся к следующему. Сердечная недостаточность не позволяет поддерживать оптимальный кровоток, что приводит к перегрузке объемом и повышению центрального венозного давления в верхней полой вене. Последующий венозный застой приводит к дисфункции почек, вызванной снижением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также диуреза. Сложность кардиоренальных взаимоотношений характеризуется окислительным стрессом и повреждением, вызванным воспалением, а также нейрогормональной дисрегуляцией. Симпатическая гиперактивность обычно является компенсаторной реакцией в острые фазы ССЗ, которая, продолжаясь с течением времени, оказывает кардио- и нефротоксическое действие.

При снижении функции почек симпатическая гиперактивация вызывает десенсибилизацию кардиальных  $\beta$ -адренорецепторов, снижение клиренса катехоламинов, саморазрушение почечного цикла, что выражается в ухудшении СКФ.

Симпатическая гиперактивация также включает изменение гомеостаза кальция в сердце, гипертрофию и апоптоз миоцитов, результатом чего является нарастание сердечной недостаточности. Косвенные эффекты патогенеза КРС опосредуются воспалительными цитокинами. Синтез ренина также стимулируется снижением гидростатического давления в клубочках афферентных артериол и уменьшением поступления натрия. Результатом выброса ренина является повышенная продукция ангиотензина II, вызывающая почечную недостаточность и артериоларную вазоконстрикцию. Кроме того, ангиотензин II стимулирует синтез альдостерона, который, в свою очередь, увеличивает реабсорбцию натрия в дистальных канальцах и увеличивает уровень эндотелина-1 в почках (вазоконстриктор, провоспалительный и профибротический пептид).

Нейрогормональная дисрегуляция и накопление уремических токсинов при КРС играют важную роль в развитии окислительного стресса. Изменение баланса между окислителем и антиоксидантом приводит к увеличению концентрации активных форм кислорода (АФК), что вызывает повреждение клеток и эндотелиальную дисфункцию. Повышенный окислительный стресс также связан с ишемическим повреждением и венозным поражением, что ведет к уменьшению окисления жирных кислот в пользу гликолиза в миоцитах с последующим снижением продукции АТФ, а в результате — к гипоксемии, увеличению содержания свободных жирных кислот в межклеточной среде и последующей липотоксичности, как следствие, возникает апоптоз клеток. Повышенный синтез провоспалительных медиаторов при ХСН способствует повреждению тканей, гибели клеток и фиброзу [12, 14–16]. Современные исследователи признают центральное место сердечного фиброза в патологии кардиоренальной ХСНсФВ [17].

Исходя из классификации типов КРС могут быть предприняты различные методологические подходы к диагностике и лечению синдрома у пациентов с ХСНсФВ. На основании различий клинической симптоматики и сопутствующих синдромов выделяют 5 типов КРС (табл.).

Сосудистая патология, развивающаяся при ХСН, может стать предиктором снижения функции почек в течение 6 месяцев после обследования [8]. В исследованиях Н. Suresh с соавт. среднее центральное венозное давление и междиализ-

ная задержка жидкости были значительно выше у пациентов с ХСНнФВ по сравнению с пациентами с ХСНсФВ. Средний уровень гемоглобина был значительно ниже у пациентов с ХСНнФВ по сравнению с пациентами с ХСНсФВ [19]. Тем самым аспекты различий между ХСНнФВ и ХСНсФВ могут быть учтены при лечении КРС.

Основными маркерами КРС, демонстрирующими высокую корреляционную связь между их концентрацией в моче и плазме крови и тяжестью кардиоренального повреждения, следует считать следующие вещества:

- 2-микроглобулин — маркер повреждения проксимальных почечных канальцев [20];
- тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 (TIMP-1) — маркер фиброза левого желудочка при ХСН [20];
- натрийуретический пептид С-типа (НУП С-типа) — маркер гипоксии кардиомиоцитов и тубулоинтерстициального фиброза почек [18, 21].

Дополнительное диагностическое и прогностическое значение могут иметь и почечные специфические гломерулярные биомаркеры, характеризующие острое повреждение почек: альбумин, общий белок мочи,  $\alpha$ 1-микроглобулин (высокочувствительный маркер у детей), цистатин С (высокочувствительный маркер КРС 1-го типа); интерферон-индуцируемый белок 10 [18]. СКФ является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности при КРС [8]. Исходный уровень креатинина и мочевины в плазме крови, особенно его повышение в процессе госпитализации, служит маркером ухудшения функции почек и связан с большей длительностью и частотой госпитализаций, а также смертностью [8]. Диагностическое значение показано для галектина-3 — белка, синтезируемого различными клетками соединительной ткани, участвующего в стимуляции клеточного роста, дифференцировке, активации апоптоза, играющего важную роль в развитии воспаления, фиброза и ремоделирования миокарда, печени и почек [22].

Измерение биомаркеров почечного и сердечного повреждения может быть положено в основу точной диагностики и количественной оценки поражения органов-мишеней при КРС и повысить точность целенаправленной терапии у пациентов [7]. Кроме того, диагностическую ценность имеет использование ультразвукового исследования почек, мониторинг размера нижней полой вены и изучение почечного венозного рисунка [13].

Проблема КРС у больных ХСНсФВ делает необходимым разработку и внедрение новых подходов к нефропротекции [8].

**Типы КРС и сопровождающие их клинические синдромы [18] / Types of cardiorenal syndromes and accompanying clinical syndromes [18]**

Таблица

Типы КРС	Клинические синдромы	Причины
Тип 1. Острый КРС	Резкое снижение сердечной функции, ведущее к острой почечной недостаточности (ОПН)	Острая сердечная недостаточность (ОСН), хирургические вмешательства на сердце, острый коронарный синдром (ОКС), контрастиндуцированная нефропатия после коронароангиографии
Тип 2. Хронический КРС	Хроническая сердечная дисфункция, ведущая к хронической почечной недостаточности (ХПН)	Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, врожденные заболевания сердца, ХСН
Тип 3. Острый ренокардиальный синдром	Резкое снижение почечной функции, ведущее к развитию ОСН	Острый отек легких при ОПН, аритмии, контрастиндуцированная нефропатия, ведущая к сердечной дисфункции
Тип 4. Хронический ренокардиальный синдром	ХПН, ведущая к хронической сердечной дисфункции	Гипертрофия миокарда левого желудочка при ХПН, кардиоваскулярная дисфункция при ХПН, аутосомно-доминантный поликистоз почек
Тип 5. Вторичный кардиоренальный синдром	Иные коморбидные состояния, ведущие к развитию сердечной и почечной дисфункции	Сепсис, сахарный диабет, системная красная волчанка, саркоидоз, амилоидоз



Помимо симптоматического лечения, до недавнего времени не существовало специфических терапевтических средств для пациентов с КРС и ХСНсФВ [13]. Новые таргетные методы лечения, такие как разработка ингибиторов ангиотензина/неприлизина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2), открывают новые возможности для реализации потенциальных преимуществ в снижении сердечно-почечных неблагоприятных исходов у пациентов с КРС при ХСНсФВ [7, 13, 23]. В настоящее время продолжаются рандомизированные клинические испытания, ориентированные на пациентов с ХСНсФВ, чтобы определить оптимальные новые методы лечения, которые могут изменить их прогноз [13].

Хорошие результаты получены при лечении телмисартаном, ингибитором РААС, за счет блокады рецепторов к ангиотензину II. В исследованиях на модельных организмах после лечения телмисартаном уменьшилось воспаление миокарда, снизились показатели кардиального фиброза. Телмисартан также реверсировал гипертрофию ЛЖ и улучшал диастолическую функцию при кардиоренальной ХСНсФВ. Телмисартан способен облегчить сердечный фиброз и уменьшить диастолическую дисфункцию в этой модели [17].

В экспериментах на животных раннее введение эмпаглифлозина — ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 сохраняло функцию сердца при КРС [24]. Препарат Интресто защищал кардиомиоциты и сохранял функцию сердца у крыс с КРС путем регулирования окислительного стресса и функциональной целостности митохондрий [25].

Одним из прогрессивных методов лечения КРС признано использование в клинической практике препаратов микроРНК — некодирующих молекул РНК в геноме человека длиной от 18 до 25 нуклеотидов, ответственных за посттранскрипционную экспрессию генов. В ряде исследований сообщается, что микроРНК вносят свой вклад в благотворное влияние механизмов, связанных с уменьшением атеросклероза и ремоделирования артерий [12, 26].

Будущие исследования, посвященные в основном почечным исходам у пациентов с КРС и ХСНсФВ, имеют решающее значение для обеспечения оптимальной терапии этой категории пациентов. ■

#### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

#### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

#### Литература/References

1. Dunlay S. M., Roger V. L., Redfield M. M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14 (10): 591–602.
2. Шендрюгина А. А., Жбанов К. А., Привалова Е. В. и др. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы. *РФК.* 2021; 3: 476–483. [Shchendrygina A. A., Zhdanov K. A., Privalova E. V., et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021; 17 (3): 476–483. (In Russ.)]
3. Свеклина Т. С., Шустов С. Б., Колубаева С. Н. и др. Генетические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Современные проблемы науки и образования. 2021; 3. [Sveklina T. S., Shustov S. B., Kolyubayeva S. N. i dr. Genetic markers of chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2021; 3. (In Russ.)]
4. Tsao C. W., Lyass A., Enserro D., et al. Temporal Trends in the Incidence of and

Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018; 6 (8): 678–685.

5. Sun L. Y., Tu J. V., Bader Eddeen A., et al. Prevalence and Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Grafting in Women and Men With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (12).
6. Pandey A., Omar W., Ayers C., et al. Sex and Race Differences in Lifetime Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2018; 137 (17): 1814–1823.
7. Agrawal A., Naranjo M., Kanjanahattakij N., et al. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction—an under-recognized clinical entity. *Heart Fail Rev.* 2019; 24 (4): 421–437.
8. Резник Е. В., Никитин И. Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогностическое значение, профилактика и лечение. *Архив внутренней медицины.* 2019; 2 (46). [Rezник E. V., Nikitin I. G. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part 2): prognosis, prevention and treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019; 9 (2): 93–106. (In Russ.)]
9. Bansal S., Prasad A., Linas S. Right Heart Failure—Unrecognized Cause of Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* 2018; 29 (7): 1795–1798.
10. Tabucanon T., Tang W. H. W. Right Heart Failure and Cardiorenal Syndrome. *Cardiology clinics.* 2020; 38 (2): 185–202.
11. Tourki B., Halade G. V. Heart Failure Syndrome With Preserved Ejection Fraction Is a Metabolic Cluster of Non-resolving Inflammation in Obesity. *Frontiers in cardiovascular medicine.* 2021; 8: 695952.
12. Gembillo G., Visconti L., Giusti M. A., et al. Cardiorenal Syndrome: New Pathways and Novel Biomarkers. *Biomolecules.* 2021; 11 (11): 1581.
13. Méndez A. B., Azancot M. A., Olivella A., et al. New aspects in cardiorenal syndrome and HFpEF. *Clinical kidney journal.* 2022; 15 (10): 1807–1815.
14. Иванов А. О., Шишкин А. Н. Современное представление об участии метаболических нарушений в кардиоренальных взаимоотношениях. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2018. Т. 13. Вып. 3. С. 224–236. [Ivanov A. O., Shishkin A. N. The latest ideas on the involvement of metabolic disorders in cardio-renal interrelation. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2018, vol. 13, issue 3, pp. 224–236. (In Russ.)]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

#### Сведения об авторах:

**Панина Юлия Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Медицинский институт; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, 95; [doc.panina@yandex.ru](mailto:doc.panina@yandex.ru)  
**Вишневский Валерий Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Медицинский институт; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, 95; [vishnevsky.orel@mail.ru](mailto:vishnevsky.orel@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Yuliya N. Panina**, MD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orel State University named after I. S. Turgenev, Medical Institute; 95 Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia; [doc.panina@yandex.ru](mailto:doc.panina@yandex.ru)  
**Valeriy I. Vishnevsky**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orel State University named after I. S. Turgenev, Medical Institute; 95 Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia; [vishnevsky.orel@mail.ru](mailto:vishnevsky.orel@mail.ru)

Поступила/Received 05.12.2022

Поступила после рецензирования/Revised 03.10.2023

Принята в печать/Accepted 17.10.2023