

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Д.С. Герасимёнок¹, Д.В. Пилипчук², Н.П. Митьковская¹

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Беларусь¹
Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Минска²

УДК 616.12-008.46-036.12-08

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диуретики, хроническая болезнь почек, гемодиализ, ультрафильтрация.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Д.С. Герасимёнок, Д.В. Пилипчук, Н.П. Митьковская. Патогенетические основы терапии пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью. *Неотложная кардиология и кардиооваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 1, С. 582–594.

Резюме. В статье рассмотрена проблема хронической сердечной недостаточности и влияние ее наличия на почечную функцию. Обсуждены основные механизмы кардиоренальных взаимоотношений. Представлена информация о современной патогенетической тактике лечения хронической сердечной

недостаточности с позиции ренальных эффектов. В статье приводятся данные исследований, изучавших возможности терапии застойной сердечной недостаточности, резистентной к диуретическим лекарственным средствам, с использованием вспомогательного оборудования для дегидратации.

PATHOGENETIC BASIS OF TREATMENT STRATEGIES FOR PATIENTS WITH DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE

D.S. Gerasimionak¹, D.V. Pilipchuk², N.P. Mitkovskaya¹

Belarusian State Medical University, Department of Cardiology and Internal Diseases, Minsk, Belarus¹
Minsk City Emergency Hospital, Minsk, Belarus²

Key words: CHF, diuretics, CKD, hemodialysis, ultrafiltration.

FOR REFERENCES. D.S. Gerasimionak, D.V. Pilipchuk, N.P. Mitkovskaya. Pathogenetic basis of treatment strategies for patients with decompensated chronic heart failure. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardioovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 1, pp. 582–594.

Abstract. The article deals with the problem of chronic heart failure (CHF) and its effect on renal function. The basic mechanisms of cardiorenal relationships are discussed. Information about modern pathogenetic tactics of CHF treatment

concerning the renal effects is presented. The article describes research data related to the treatment of congestive heart failure resistant to diuretic drugs with the use of auxiliary equipment for dehydration.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, развивающийся в результате различных кардиоваскулярных заболеваний, приводящих к неспособности сердца обеспечить адекватный системный кровоток соответственно метаболическим потребностям организма. В последнее время во врачебной практике помимо

традиционной классификации ХСН все чаще пользуются классификацией, основанной на величине показателя *фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)* [1]:

- ХСН с низкой ФВ (менее 40%)
- ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%)
- ХСН с сохраненной ФВ (50% и более)

Декомпенсация ХСН проявляется внезапным либо постепенным усилением и/или появлением новых клинических симптомов, обусловленных, как правило, сочетанием прогрессирования нескольких факторов: дисфункции миокарда, нейрогуморального дисбаланса, системного воспаления [2]. При этом остро декомпенсированная ХСН рассматривается как самостоятельный синдром вне острой сердечной недостаточности [3]. Одногодичная смертность пациентов с клинически выраженной ХСН достигает 12% даже в условиях лечения в специализированном стационаре [1]. Увеличение числа и длительности госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН, – важная экономическая проблема. По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет, проведенных в Российской Федерации, в 49% случаев причиной госпитализации в кардиологические стационары явилась декомпенсация ХСН. Доля расходов на госпитализацию пациентов с ХСН колеблется от 60 до 74%, поскольку стационарная медицинская помощь – самая ресурсозатратная [4]. Согласно данным Американской ассоциации сердца в 2007 году затраты на лечение декомпенсированных пациентов с ХСН в США составили 30,2 млрд. долларов, что превысило стоимость лечения инфаркта миокарда и онкологической патологии вместе взятых [5]. У госпитализированных пациентов с декомпенсацией ХСН на фоне застоя в малом круге кровообращения часто развиваются пневмонии, что оказывает негативное влияние на прогноз: уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) снижается в среднем на 5,6 мл/мин, функциональный класс (ФК) ХСН в период после выписки повышается [6]. В ходе анализа результатов эпидемиологических исследований был сделан вывод, что госпитализация достоверно повышает риск смерти пациента, причем риск значительно возрастает с каждой последующей госпитализацией. Это стало основанием для разработки нового параметра эффективности лечения: частота и срок наступления повторной госпитализации после выписки из стационара по поводу декомпенсации ХСН (до этого главной целью провозглашалось только снижение риска смерти) [6].

Одной из главных причин повторных госпитализаций и смертности пациентов с декомпенсированной ХСН считается перегрузка объемом [7]. В исследовании OPTIMIZE-HF (2008г.) из 19 параметров,

определяющих вероятность регоспитализации в течение 60–90 дней после выписки, самыми мощными предикторами комбинированного показателя «смерть + регоспитализация» были уровень креатинина в момент госпитализации, систолическое артериальное давление (АД) менее 120 мм рт.ст., уровень гемоглобина, наличие хронической обструктивной болезни легких. В рамках этого же регистра было показано, что при снижении уровня натрия на каждые 3 ммоль/л ниже нормального показателя, риск госпитальной и постгоспитальной смерти возрастал соответственно на 19 и 10%, а риск развития комбинированного показателя «смерть + регоспитализация» – на 8%.

Наличие ишемической болезни сердца в момент госпитализации также способствовало росту госпитальной и постгоспитальной смертности, причем этот показатель был одинаковым у лиц с сохраненной фракцией выброса и ФВ < 40%, а наличие ревазкуляризации не улучшало прогноз [8, 6].

Среди причин повторных госпитализаций рассматривается низкая приверженность пациентов к лечению. Деадаптивный тип отношения к заболеванию, обусловленный депрессией, достаточно широко распространен среди пациентов с тяжелым клиническим статусом. По данным Ефремовой Е.В. и соавторов (2015 г.) мотивация к лечению определялась только у 15,3% пациентов с ХСН. Некомплаентность как фактор риска ассоциировался с неблагоприятным прогнозом [9]. К сожалению, систематический обзор 64 прогностических моделей наряду с метаанализом и метарегиональным исследованием 117 прогностических моделей, показали лишь умеренную точность моделей в прогнозировании летальности, а модели, предназначенные для оценки комбинации показателей летальности и госпитализации, представили еще более неубедительные результаты [10].

Изучение ХСН насчитывает многовековую историю, но особенно активно этой проблемой стали заниматься с середины XX века. Были сформулированы 3 основные концепции патогенеза ХСН [23]: отечная модель (40–60-е годы); кардициркуляторная (60–80-е годы); нейрогормональная модель (80–90-е годы), последовательно сменявшие друг друга в соответствии с пониманием патогенеза ХСН. Суть первой модели заключалась в том, что снижение сократительной способности сердца сопровождается

уменьшением почечного кровотока с последующим развитием отеочного синдрома. Соответственно, основными лекарственными средствами того времени были сердечные гликозиды и диуретики. Суть второй модели сводилась к первоочередной роли гемодинамических нарушений: снижение сократительной способности сердца приводит к стойкой констрикции периферических артерий и вен с последующим повышением пред- и постнагрузки. Это стало основанием использования периферических вазодилататоров и негликозидных инотропных средств. Однако в дальнейшем из-за развития побочных явлений от их широкого применения отказались. Третья, нейрогормональная модель патогенеза ХСН, лидирующая и поныне, смогла объяснить противоречия предыдущих концепций, а лечение, основанное на применении нейрогормональных модуляторов: ингибиторов АПФ (иАПФ), β -адреноблокаторов (β -АБ), антагонистов альдостерона привело к огромному успеху, увеличив выживаемость пациентов [10]. Дальнейшему прогрессу послужили эпидемиологические исследования, показавшие, что распространенность ХСН увеличивается параллельно со снижением функции почек [11, 12]. Отмечалось, что даже небольшое снижение функции почек значительно усугубляет течение основной кардиальной патологии, одновременно увеличивая частоту осложнений и риск смерти, и наоборот, ухудшение сократительной функции миокарда негативным образом отражается на работе почек [13]. Стало ясно, что болезни сердечно-сосудистой системы и почек имеют общие факторы риска, универсальные патогенетические механизмы, взаимоотягивающие прогноз, а также взаимосвязанные терапевтические стратегии. Вероятность развития почечной дисфункции у пациентов с кардиальной патологией значительно выше, чем в популяции, а сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска повышает вероятность

развития хронической болезни почек (ХБП) почти в 4 раза [14, 15]. Клиническая классификация ХБП представлена в таблице 1 [16]. При СКФ < 60 мл/мин/1,73м² риск смерти увеличивается в 2,1 раза. При сочетании сниженной систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и почечной недостаточности риск смерти возрастает в 3,8 раза [17].

На согласительной конференции ADQI в Венеции в 2008г. тесная интеграция кардиологии и нефрологии была отображена в новом термине – «кардиоренальный синдром» (КРС). Кардиоренальный синдром – это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Была предложена классификация, в которой выделялось пять типов КРС [18]:

I тип. Острый КРС: острая сердечная недостаточность приводит к формированию острой почечной недостаточности.

II тип. Хронический КРС: ХСН приводит к повреждению почек или их дисфункции.

III тип. Острый ренокардиальный синдром: острая почечная недостаточность приводит к формированию острой сердечной недостаточности.

IV тип. Хронический ренокардиальный синдром: хроническая почечная недостаточность приводит к формированию ХСН.

V тип. Вторичный кардиоренальный синдром: коморбидные состояния приводят к формированию ХСН/почечной дисфункции.

Изучению КРС посвящены многочисленные исследования во всем мире, в том числе белорусских авторов [19]. В 1946 г. в *Journal of clinical investigation* была опубликована статья Merrill A.J., который обратил внимание на то, что у пациентов с недостаточностью кровообращения и снижением сердечного выброса на 50%, кровотоков через почку снижался только на 1/5, объясняя это высоким внутриклубочковым давлением за счет констрикции эфферентной арте-

Таблица 1.
Классификация ХБП:
клинический план
действий (KDIGO, 2013)

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73м ²)
0	Высокий риск	≥ 90 (с факторами риска ХБП)
C1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90
C2	ХБП с лёгким снижением СКФ	60–89
C3a	ХБП с умеренным снижением СКФ	45–59
C3b	ХБП с существенно сниженной СКФ	30–44
C4	ХБП с выраженным снижением СКФ	15–29
C5	Почечная недостаточность	<15 (или диализ)

риолы [6]. Удивительная способность почек поддерживать СКФ была подтверждена и другими исследователями: пока сердечный индекс (СИ = сердечный выброс / площадь поверхности тела) остается выше 1,5 л/мин/м², почечный кровоток у пациентов с ХСН сохраняется. Лишь при снижении сердечного индекса ниже указанных значений кровотоки в почках уменьшаются [20]. С современной точки зрения этот компенсаторный феномен получил более глубокое объяснение: низкий сердечный выброс и системная гипотензия приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): под влиянием ангиотензина II (А-II) выносящие артериолы суживаются больше, чем приносящие, в результате повышается почечное перфузионное давление и сохраняются нормальные значения СКФ; в результате стимуляции высвобождения альдостерона и вазопрессина увеличивается реабсорбция натрия и воды, стабилизируется объем циркулирующей крови (ОЦК) [6, 21, 22] (рисунок 1).

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о существовании у А-II плейотропных эффектов, не связанных с повышением артериального давления (АД): стимуляция гипертрофии, фиброгенеза и апоптоза, что определяет его место в ремоделировании сердца и почек [22]. С другой стороны, доказанным фактом является органопротективный эффект иАПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), а также антагонистов альдостерона, β -АБ, которые рекомендованы на различных стадиях кардиоренального континуума [4, 14, 15, 23].

Теоретически можно было ожидать, что перманентная нейрогуморальная блокада РААС будет способствовать не только стабилизации, но и регрессии КРС. На самом деле все обстоит гораздо сложнее. Все физиологические процессы в организме подчиняются общебиологическим закономерностям, они скоординированы и целесообразны, их невозможно полностью заблокировать за счет функционирования метаболических

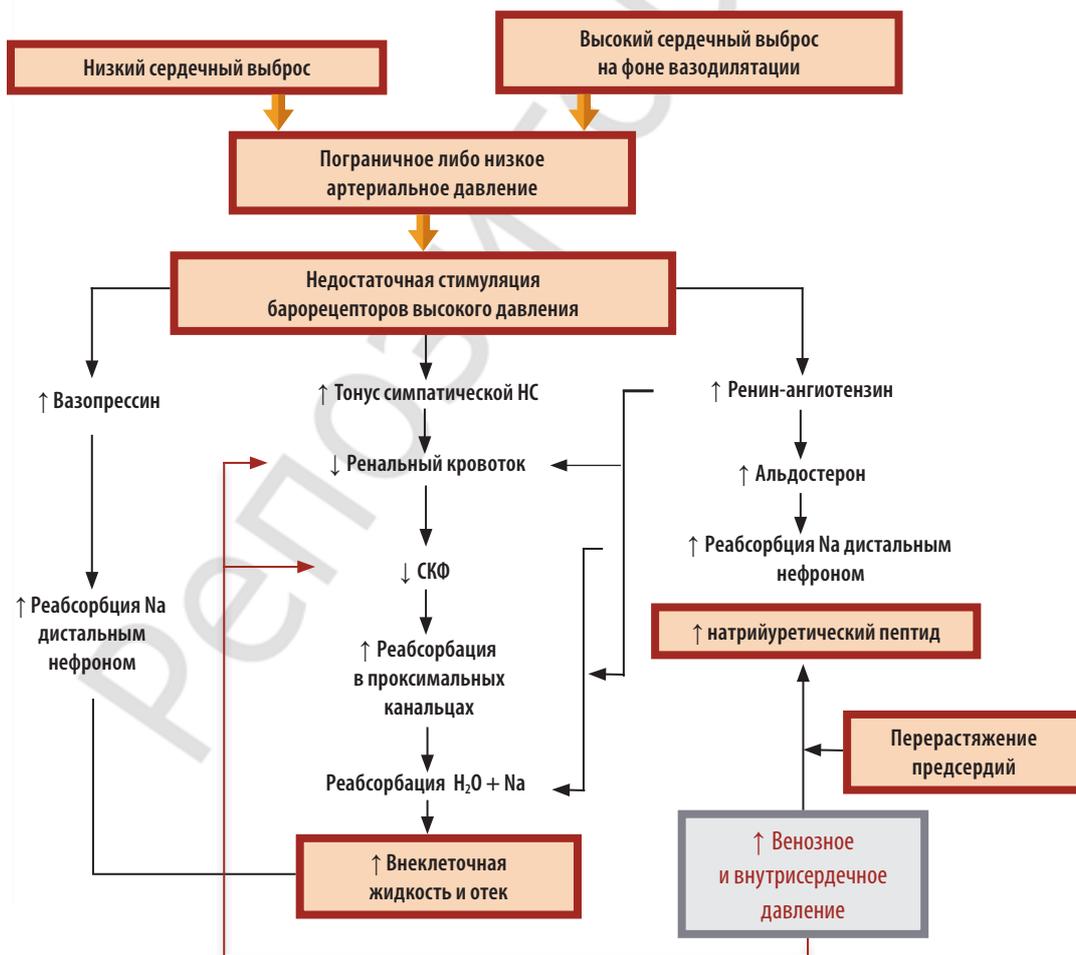


Рисунок 1. Последовательность событий, приводящих к задержке соли и воды почкой и развитию почечной дисфункции при сердечно-сосудистой недостаточности

шунтов. В настоящее время сформирована концепция о двухкомпонентности РААС, согласно которой выделяют циркулирующее и локальное звенья. Циркулирующее звено РААС – это система «быстрого реагирования», обеспечивающая кратковременный контроль за состоянием сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза. При этом за трансформацию А-I в А-II отвечает ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). В свою очередь, тканевые РААС являются системами исключительно длительного регулирования, их активность остается высокой в сердце и почках даже в случае нормализации концентраций ренина и А-II в плазме периферической крови. При этом АПФ-зависимое образование А-II в локальных РААС составляет всего 10–15%, а основную роль в преобразовании А-I в А-II играют специфические протеиназы (химазы), катепсины и тонин. Именно тканевое содержание ренина и А-II является более важным в определении степени активности РААС, нежели их концентрация в плазме периферической крови, поскольку иАПФ не могут заблокировать протеиназы, катепсины и тонин [22]. Кроме того, нефропротективные свойства иАПФ и БРА, обусловленные блокадой РААС, снижаются при длительном их применении приблизительно у 20% пациентов с ХСН (нарастает гиперкреатинемия, уровень калия и альдостерона). Этот, так называемый «феномен ускользания» РААС, развивается по принципу отрицательной обратной связи, в том числе за счет преобладания локальных РААС [24].

Активация симпато-адреналовой системы (САС) является одним из наиболее ранних нейрогормональных сдвигов у пациентов ХСН и сначала носит компенсаторный характер. Однако при ХСН, в условиях длительной гиперактивации САС, происходит ряд процессов, нивелирующих положительные моменты активации данной системы. В норме в сердце β_1 -адренорецепторы составляют более 70% от всей адренергической рецепторной популяции. При ХСН развивается значительное снижение плотности β_1 -адренорецепторов, и сердце теряет способность адекватно реагировать на стимуляцию САС (феномен десенситизации). В результате катехоламины провоцируют ишемию миокарда и нарушения ритма. Норадреналин вызывает некроз и апоптоз кардиомиоцитов в результате перегрузки кардиомиоцитов кальцием и угнетения функции митохондрий, что влечет за собой

ремоделирование сердца и еще более усугубляет течение ХСН [25].

Любой патологический процесс нарушает регуляцию деятельности органа и ткани, в которых он возник. При кратковременных патогенных воздействиях возникает транзиторная дисрегуляция. Она вызывает активацию адаптивных механизмов и исчезает вместе с ликвидацией вызвавшего ее процесса. Однако если патогенные воздействия сохраняются, и, тем более, если они возрастают, возникает недостаточность адаптационных механизмов, вследствие чего транзиторная дисрегуляция переходит в дисрегуляционную патологию, которая не исчезает после ликвидации вызвавшего ее патологического процесса и в тяжелых случаях рассматривается как дисрегуляционная болезнь, частным вариантом которой является КРС [26].

Для уменьшения риска госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ФВ $\leq 35\%$, синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд/мин, несмотря на лечение оптимальными дозами β -АБ, рекомендуется использовать блокатор *if*-каналов ивабрадин [10].

Известно, что иАПФ не только предотвращают синтез А-II, но и повышают уровень брадикинина в тканях. Это объясняется тем, что гидролиз брадикинина катализирует ряд ферментов, в том числе и АПФ. Но если повышение концентрации брадикинина в дыхательных путях у отдельных пациентов может приводить к нежелательным эффектам (сухой кашель и даже ангионевротический отек Квинке), то повышение его концентрации в сердце и в мозговом слое почек оказывают позитивное действие. Брадикинин является мощным вазодилататором, осуществляющим свое сосудорасширяющее действие через усиление синтеза простаглицина, оксида азота, эндотелиального гиперполяризующего фактора, ингибирует агрегацию тромбоцитов и активирует тканевый плазминоген. Брадикинин обеспечивает повышение толерантности миокарда к длительной ишемии и окислительному стрессу, препятствует апоптозу кардиомиоцитов, то есть, кардиопротективный эффект иАПФ во многом связан с повышением уровня брадикинина в крови. Калликреин-кининовая система, представителем которой является брадикинин, обеспечивает также адаптационные реакции сосудов почек: совместно с простагландинами они создают функциональный противовес РААС – увеличивают

почечный кровоток и экскрецию натрия, являются депрессорной системой почек [27, 28]. Попутно следует отметить, что БРА не вызывают побочных действий на дыхательную систему, но способствуя гидролизу брадикинина, проигрывают иАПФ в позитивном влиянии на другие органы и ткани. Предложены прямые блокаторы ренина (алискирен), однако в настоящее время алискирен не рекомендован в качестве альтернативы иАПФ или БРА. Отдаленный прогноз при использовании этого препарата продолжает изучаться [4, 10, 23].

Кардиоренальные взаимоотношения представлены А. Guyton (1990) в виде гемодинамической модели, в которой почки осуществляют контроль объема внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, а сердце контролирует системную гемодинамику [28]. Центральными звеньями кардиоренальной модели являются РААС, САС, эндотелийзависимые факторы и их антагонисты – натрийуретические пептиды (НУП) и калликреин-кининовая система.

Натрийуретические пептиды синтезируются в кардиомиоцитах при растяжении предсердий и желудочков. Они играют ключевое значение в сохранении компенсированного состояния пациентов в начальном периоде ХСН за счет сохранения почечного гомеостаза и блокады РААС. НУП способствуют вазодилатации приносящих артериол и констрикции выносящих артериол, тем самым увеличивая СКФ; уменьшают реабсорбцию натрия и воды; увеличивают кровоток в мозговом веществе почек, что особенно важно при ХСН; блокируют высвобождение ренина, вазопрессина, а также А-II-стимулированную секрецию альдостерона [22]. В 2001 году FDA для лечения острой декомпенсации ХСН утвердило лекарственное средство неситритид – первый рекомбинантный мозговой НУП. К сожалению, анализ рандомизированных контролируемых исследований, выполненный Sackner-Bernstein и соавт., показал, что риск смерти в течение 30 дней был выше в группе пациентов, леченных неситритидом, чем в группе плацебо. Воздействие неситритида на почечный плазматок, диурез и экскрецию натрия было сравнимо с плацебо [20].

Для повышения содержания НУП в крови предложено также блокировать фермент неприлизин, который расщепляет НУП. Создан комбинированный препарат

сакубитрил/валсартан (сакубитрил – ингибитор фермента неприлизина, который расщепляет НУП; валсартан – антагонист рецепторов ангиотензина II). Сакубитрил/валсартан рекомендуется пациентам, у которых сохраняются клинические симптомы ХСН, несмотря на оптимальное лечение иАПФ, β -АБ и антагонистами альдостерона [29].

На сегодняшний день НУП, мозговой натрийуретический пептид BNP и его предшественник NT-proBNP используются в качестве биомаркеров ХСН [10]. Высокое значение НУП при поступлении пациента может быть предиктором повышенного риска внутрибольничной летальности и/или рефрактерной к лечению декомпенсации. Возрастание уровня НУП во время госпитализации может иметь серьезное прогностическое значение: риск повторной госпитализации или смерти в течение 60 дней увеличивается в 1,5 раза [30]. Однако при изучении этого вопроса разными авторами был отмечен большой разброс значений НУП у пациентов с декомпенсированной ХСН, а 2–3% пациентов с декомпенсацией вообще имели нормальный уровень пептида [31, 32]. Возможно, объяснение заключается в существовании многочисленных стимулов секреции НУП, изучение которых у каждого конкретного пациента достаточно сложно. Кроме того, у некоторых пациентов в крови определяется так называемый β -НУП, являющийся антипараллельным димером со сниженной биологической активностью, не способным эффективно связываться с рецептором, что может служить основой развития тяжелой ХСН [22].

Представляется актуальным поиск новых биомаркеров для мониторинга эффективности персонализированного лечения ХСН и прогноза клинических исходов. С этой целью предложен галектин-3, уровень которого в сыворотке крови имеет достоверную корреляцию с ФВ ЛЖ и в значительной степени ассоциируется с почечной дисфункцией [33]. Однако в настоящее время недостаточно доказательной базы, подтверждающей ценность галектина-3 в качестве биомаркера ХСН.

К поиску биомаркеров можно подойти и с другой стороны. Хорошо известно, что основным триггером секреции НУП является повышение давления наполнения ЛЖ [6]. Интересные данные получены при катетеризации сердца с использованием высокоточного манометра. Было показано, что

повышение давления наполнения ЛЖ в отсутствие клинических симптомов служит предиктором декомпенсации ХСН за 3–4 недели до ее развития [34]. Однако эти измерения являются инвазивными и не могут выполняться в качестве рутинных процедур. А в методике ЭхоКГ нет достаточно точного и воспроизводимого параметра диастолической дисфункции [10].

Важное значение в диагностике и лечении КРС придается определению СКФ, которая является более сильным независимым предиктором неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, чем ФК ХСН и ФВ ЛЖ. Отрицательные изменения СКФ сильнее коррелируют с нейрогормональной активацией, чем с ФВ ЛЖ [35]. Редукция СКФ на каждые 10 мл/мин/м² ассоциируется с 7% увеличением кардиоваскулярной смертности [23]. Из всех формул, предложенных для расчета СКФ у взрослых на основе показателя сывороточного креатинина (Cockcroft-Gault, MDRD 4, MDRD 6, CKD-EPI) на сегодняшний день наиболее совершенной, простой и доступной считается формула CKD-EPI [16]. В случаях, когда требуется особо точная оценка функционального состояния почек, СКФ рассчитывают по цистатину С. В отличие от креатинина на темп синтеза цистатина С не влияют возраст, пол, рост, мышечная масса, характер питания, наличие воспалительных реакций. Уровень цистатина С в сыворотке крови более динамично меняется по сравнению с креатинином при остром нарушении функции почек. У пациентов с высокими при поступлении уровнями цистатина С отмечались частые случаи (15,2% против 0%) регоспитализации по поводу застойной СН [36].

Для определения СКФ можно использовать радиоизотопный метод (реносцинтиграфия), основанный на расчете клиренса нефротропных радиофармпрепаратов. Метод достаточно безопасный, позволяет отдельно оценивать функцию каждой почки, проводится без взятия проб крови и мочи [17]. Для оценки прогноза предлагается также использовать определение почечного коэффициента гемодинамической нагрузки (ПКГН), который определяется как отношение минутного объема сердца к СКФ. При ПКГН > 115 прогнозируется высокий риск смерти пациентов с ХСН (20%) в течение трехлетнего периода после обследования, при ПКГН 65–115 риск смерти составляет 7,5% [4].

Целью диуретической терапии в лечении пациентов с декомпенсированной ХСН является достижение и поддержание эуволемического состояния с использованием индивидуально подобранной дозы диуретика. На этом этапе наиболее часто используются петлевые диуретики. Для усиления диуретического эффекта увеличивают дозу петлевых диуретиков; петлевые диуретики комбинируют с тиазидными мочегонными и вазотониками. Однако все эти технологии могут приводить к негативным эффектам. Комбинация петлевых диуретиков и тиазидов может вызвать резкое снижение ОЦК, гипокалиемию и гипомагниемию, что повышает риск возникновения аритмий. Инотропная терапия при острой декомпенсированной ХСН существенно улучшает клинический статус пациентов, но их применение ограничивает узкое терапевтическое окно с риском развития проаритмогенного и проишемического эффектов [14, 20, 23].

Неконтролируемое увеличение диуреза при использовании петлевых диуретиков может ухудшить функцию почек за счет гипотонии и гиповолемии, а также увеличивать риск тромбоэмболических осложнений и внезапной сердечной смерти [23]. Наконец, у наиболее тяжелых пациентов с декомпенсированной ХСН, у которых наряду с периферическим отеками развивается выпот в серозных полостях, может развиться резистентность к диуретической терапии, которая проявляется или отсутствием эффекта на применение диуретиков, или неадекватно малым приростом диуреза. Преодоление диуретик-резистентности является ведущей клинической проблемой в лечении декомпенсированной ХСН.

Прежде всего необходимо иметь в виду наличие ложной резистентности. Например, эффективность фуросемида максимальна, если его принимают рано утром не менее чем за 40 минут до завтрака, так как прием любой пищи значительно снижает его диуретический эффект. Тиазидные и петлевые диуретики повышают уровень мочевой кислоты в крови. При стойкой гиперурикемии ураты кристаллизуются в просвете почечных канальцев вплоть до их обструкции, что приводит к дальнейшему снижению диуреза. Фуросемид на 85–95% связан с альбумином, который является его транспортером, поэтому количество фуросемида, достигающего восходящего сегмента петли Генле за единицу времени при гипоальбуминемии будет значительно снижен. У пациентов

с протеинурией часть фуросемида, связанного с альбумином, также экскретируется с мочой. Значительная часть фуросемида фильтруется в первичную мочу, действуя на клетки-мишени восходящего отдела петли Генле с апикального полюса. Соответственно, при фиброзирующем процессе при ХБП действие фуросемида снижается [36].

Чтобы справиться с вышеприведенными ситуациями, необходимо прежде всего попробовать заменить фуросемид торасемидом, на фармакокинетику которого не оказывает прием пищи; он в меньшей степени угнетает экскрецию уратов; не имеет столь существенного сродства к альбумину; действует на клетки-мишени восходящего отдела петли Генле в основном с базолатерального полюса, что предопределяет сохранение его эффективности при ХБП III-IV стадии [36].

К снижению диуреза предрасполагают тромбозы на микроциркуляторном уровне и в магистральных почечных венах, при этом применение нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов оказывают положительный эффект. При гипоальбуминемии дополнительно используют инфузию альбумина [36].

Важно помнить о возможных ятрогенных причинах развития КРС. При декомпенсированной ХСН противопоказаны нестероидные противовоспалительные препараты, механизм действия которых связан с блокадой синтеза простагландинов, в том числе в мозговом слое почек. Простагландины являются физиологическими антагонистами А-II: расширяют почечные сосуды, усиливают почечный кровоток, мощно стимулируют натрийурез. Не рекомендуется назначать дилтиазем или верапамил в связи с их отрицательным инотропным действием и риском декомпенсации ХСН [10].

Истинная резистентность к диуретикам может быть ранней и поздней. Ранняя резистентность (феномен рикошета) развивается в первые часы или дни после начала диуретической терапии в больших дозах в результате гиперактивации нейрогормонов как реакция на резко развивающуюся гиповолемию. Она тем сильнее, чем активнее происходит дегидратация. В итоге происходит «рикошетная» задержка натрия, направленная на восстановление водного гомеостаза организма. Прежде всего это относится к фуросемиду, который оказывает мощный, но кратковременный диуретический эффект. В период действия фуросемида

начинается выраженная экскреция ионов натрия, но после прекращения диуретического эффекта происходит постмочегонная чрезмерная задержка натрия, в основе которой лежит резкая активация РААС в ответ на массивный диурез с гипонатриемией. Рикошетная активация РААС – одна из важнейших причин развития резистентности к диуретической терапии [34, 37].

Чтобы уменьшить феномен повышенной постдиуретической реабсорбции натрия, диурез должен быть адекватным, но не чрезмерным, при обязательном одновременном назначении иАПФ и/или спиронолактона. Поэтому, во-первых, фуросемид лучше вводить не болюсом, а в виде длительной непрерывной инфузии со скоростью 5–10 мг/ч. Во-вторых, можно заменить фуросемид петлевым диуретиком с более длительным периодом полувыведения (торасемид SR), высвобождение которого происходит плавно, в связи с чем интенсивность экскреции натрия в течение суток относительно постоянна, что предотвращает феномен «рикошета». В исследовании Licata и соавт. [20] было показано, что сочетание диуретической терапии с назначением гипертонических растворов (1,4% и 4,6% раствора натрия хлорида) приводит к большему диуретическому и натрийуретическому эффекту, меньшей вероятности повторных госпитализаций по поводу ХСН и смертности в течение 31 ± 14 месяцев по сравнению с изолированным назначением диуретиков. В терапии отечного синдрома в сочетании с алкалозом в качестве дополнительного средства для нормализации pH мочи можно кратковременно использовать ингибитор карбоангидразы ацетазоламид.

Гипергидратацию может поддерживать антидиуретический гормон вазопрессин, который, связываясь с V-рецепторами в собирательных трубках почек, приводит к усилению реабсорбции воды. Антагонисты рецепторов вазопрессина (неселективный блокатор V-рецепторов кониваптан и селективный блокатор V-рецепторов толваптан) увеличивают диурез преимущественно за счет воды (акваферез), при этом не активируют РААС и САС и не влияют на выведение натрия. Поэтому данные лекарственные средства особенно показаны пациентам с гипергидратацией на фоне гипонатриемии. Уже в первые сутки от начала лечения толваптан способствовал снижению выраженности отечного синдрома, одышки, повышению диуреза, снижению потребности

в петлевых диуретиках. Однако результаты клинического исследования EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan) показали, что при длительном наблюдении толваптан не оказывал какого-либо позитивного влияния на выживаемость пациентов с тяжелой ХСН [14,23].

При ХСН наблюдается повышение в плазме уровня аденозина, который вызывает вазоконстрикцию приводящих артериол и снижает экскрецию натрия. В качестве перспективных лекарственных средств разрабатываются селективные антагонисты аденозиновых рецепторов A_1 . Эти препараты при назначении вместе с фуросемидом увеличивали мочевыведение, оказывая нефропротективное действие, не снижая СКФ, как при изолированном назначении фуросемида [14, 20, 23].

Поздняя резистентность к диуретикам возникает спустя недели и месяцы постоянной диуретической терапии в высоких дозах и обусловлена морфологической перестройкой в почках (нефросклероз). Длительное повышение гидростатического давления в петлях клубочков способствует развитию фиброзного утолщения интимы в почечных сосудах, активирует синтез мезангиальными клетками трансформирующего фактора роста β , под действием которого увеличивается продукция внеклеточного матрикса (бигликана, коллагена I типа и фибронектина). Длительное использование петлевых диуретиков приводит к повышению доставки натрия к дистальным отделам нефрона, где петлевые диуретики уже не действуют. Это приводит к перегрузке транспортных каналов, отвечающих за реабсорбцию натрия в этих отделах, их повреждению, гипертрофии и гиперплазии клеток дистальных канальцев. Активные радикалы кислорода запускают проапоптотический каскад в клетках проксимальных канальцев. Из-за массивного диуреза и гиповолемии снижается почечное перфузионное давление и СКФ [20]. Механическое удаление жидкости (лапароцентез, плевроцентез, перикардиоцентез) у крайне тяжелых пациентов с диуретик-резистентными периферическими отеками и выпотом в серозные полости проводится только по жизненным показаниям.

За последние 30 лет реализация терапевтических методов вышла на новый, более высокий уровень, что позволило увеличить выживаемость пациентов с ХСН и сократить

уровень их госпитализаций, однако результаты зачастую остаются неудовлетворительными [10]. Острая декомпенсация ХСН с признаками объемной перегрузки и диуретик-рефрактерными отеками в структуре госпитальной летальности занимает одну из ведущих причин [7]. Развитие диуретик-резистентности драматически меняет картину заболевания. *Circulus vitiosus* замыкается. В этой ситуации терапией спасения является изолированная ультрафильтрация (УФ) или диализ с УФ.

Заместительная почечная терапия (ЗПТ) в качестве альтернативного метода коррекции водно-солевого баланса в лечении диуретик-рефрактерной объемной перегрузки апробировалась с 70-х годов прошлого века.

Методики ЗПТ различаются по механизму массообмена и по продолжительности терапии. Подробнее о разновидностях гемодиализа изложено в Клинических рекомендациях Российского Диализного Общества 2016 г. [16]. Сравнительная эффективность различных методов ЗПТ (гемофильтрация, гемодиофильтрация, ультрафильтрация) у пациентов с декомпенсированной ХСН неравноценна. Эти методы оказались недостаточно эффективными и небезопасными (часто индуцировали деплецию внутрисосудистого сектора, гемодинамические осложнения, гипотензию, аритмии, гиперкалиемию, ишемическое повреждение почек [38, 39, 40, 41]. В литературе последних лет обсуждаются SLED-технологии (sustained low-efficiency dialysis), или так называемые «гибридные» методы ЗПТ, которые проводятся на обычной диализной аппаратуре в виде ежедневных сеансов, но более длительных и в менее интенсивном режиме, чем традиционный гемодиализ [16]. В частности, в российском исследовании авторы успешно применили адаптированный режим SLED-технологии (гемофильтрация/гемодиофильтрация) в лечении диуретик-рефрактерных отеков при острой декомпенсированной ХСН у кардиохирургических пациентов в до- и послеоперационном периоде [42].

Выбор оптимального метода ЗПТ для лечения диуретик-резистентных отеков остается дискуссионным. Но большинство публикаций в научной литературе посвящено УФ. По этой методике происходит не фармакологическое, а механическое удаление лишнего объема жидкости. Недостатками этой технологии по сравнению с диуретической терапией считается инвазивность, риск инфекции и геморрагических осложнений

(процедура сопровождается гепаринизацией), а также высокая цена. Пациенты с плохим венозным доступом, гиперкоагуляцией, гипотензией, нуждающиеся в инотропной поддержке, как правило, не подходят для УФ-терапии. Противопоказанием к УФ является тяжелый митральный и аортальный стеноз [43]. УФ может дополнять любой из вышеперечисленных диализных методов. Но если основной целью гемодиализа является клиренс крови от токсических метаболитов при уремии, и очищенная кровь возвращается в организм пациента через сформированную артерио-венозную фистулу, то у большинства пациентов ХСН с гипергидратацией наиболее актуально проведение изолированной УФ для выведения избытка жидкости. Изолированная УФ – специализированный полуселективный метод экстракорпорального диализа, основанный на принципе переноса через полупроницаемую низкопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное дозированное удаление из крови прежде всего воды. Белок через мембрану диализатора не проникает, и количество его в плазме увеличивается. Это способствует повышению онкотического давления крови, в результате отечная жидкость из внеклеточного пространства переходит в сосудистое русло и при следующем прохождении через диализатор удаляется [16].

Первое рандомизированное контролируемое исследование RAPID-CHF (Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure) по применению УФ при острой декомпенсированной ХСН включало 40 пациентов, разделенных на 2 группы: одна группа получала обычную терапию (диуретики), во второй дополнительно проводили один 8-часовой сеанс УФ (использовали собственное устройство). В группе УФ через 24 часа после начала терапии масса тела пациентов уменьшилась за счет выведенной жидкости почти в 2 раза больше по сравнению с контрольной группой [44]. В исследовании UNLOAD (Ultrafiltration versus Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure) было рандомизировано 200 пациентов, половине из них проводили УФ, половине назначали диуретики внутривенно. Было показано, что в течение 48 часов УФ приводила к большему снижению веса и застойных явлений, чем диуретическая терапия. Более того, частота

повторных госпитализаций в течение последующих 90 суток в группе УФ была значительно ниже [45].

В исследование CARRESS-HF были включены 188 пациентов. Первичными конечными точками были изменения сывороточного уровня креатинина и массы тела через 96 часов. Масса тела как отражение задержки жидкости снизилась в сходной степени в двух группах. Сывороточный уровень креатинина существенно не изменился на фоне консервативной терапии и значительно увеличился при УФ. Кроме того, в основной группе чаще встречались тяжелые нежелательные явления (72% и 57%, соответственно), которые были следствием почечной недостаточности, кровотечений и осложнений катетеризации вены. Эти результаты были неожиданными, так как большинство клиницистов предсказывали хороший эффект. Возможно, это было связано с тем, что в CARRESS-HF сравнивали эффективность механического удаления жидкости и диуретической терапии на более раннем этапе, т.е. при сохранении ответа на мочегонные препараты. Кроме того, преходящие изменения сывороточного уровня креатинина могли быть не связаны с ухудшением функции почек, а отражали гемоконцентрацию, поэтому более медленная УФ могла бы привести к улучшению результатов лечения. Был сделан вывод, что УФ должна резервироваться для пациентов с документированной рефрактерностью к петлевым диуретикам [46].

Созвучно с CARRESS-HF звучат выводы метаанализа [47], где утверждается, что УФ, являясь инвазивной процедурой, требующей высоких экономических затрат, не продемонстрировала значительного преимущества над стандартной диуретической терапией: через 48 часов после начала лечения вес пациентов при УФ снижался больше по сравнению со стандартной диуретической терапией, но значительного снижения сывороточного креатинина и смертности от общих причин не наблюдалось. Другое объяснение неудач можно найти у D. Shchekochikhin с соавт., которые утверждают, что получить впечатляющий эффект у пациентов с более тяжелой почечной дисфункцией не удавалось в случае, если УФ применяли после агрессивного лечения петлевыми диуретиками со ступенчатым включением других мочегонных и вазоактивных средств [34]. Неудовлетворительные результаты, возможно, связаны с неунифицированным

оборудованием. Первоначально исследования аппаратных методов коррекции водно-солевого баланса проводились с использованием обычного оборудования для гемодиализа, но параллельно начали использовать самостоятельно модифицированные системы [16]. Заслуживает внимания еще один момент: у гипергидратированных пациентов уровень сывороточных биомаркеров может существенно уменьшаться, что, естественно, занижает оценку тяжести состояния. Macedo E. и соавт. в качестве выхода из этой ситуации предложили формулу определения концентрации креатинина в сыворотке крови с коррекцией на баланс жидкости [48]. С этой же целью разработан биоимпедансный векторный анализ, который является быстрым, точным, неинвазивным методом определения степени гидратации пациентов [16, 49].

Крайне важной проблемой при проведении УФ является поддержание постоянства внутрисосудистого объема в ходе сеансов лечения. В противном случае возникает интрадиализная гипотензия, которая не только снижает эффективность сеансов лечения, но способствует прогрессированию сердечной недостаточности [50]. Для решения этой проблемы необходимо индивидуализированное автоматическое управление скоростью УФ. Скорость УФ зависит от величины трансмембранного давления (не более 500 мм рт. ст.) и коэффициента проницаемости мембраны для ультрафильтрации. Основное правило УФ: скорость, с которой жидкость удаляется из организма, должна равняться скорости, с которой сосудистое русло восполняется из интерстиция (рефиллинг). Это является главной мерой профилактики интрадиализных осложнений [16]. Только при этом условии можно прервать порочный круг нейрогормональной активации и почечной недостаточности, что гораздо сложнее избежать при высокодозной диуретической терапии. Кроме того, в ответ на массивный диурез происходит постмочегонная чрезмерная задержка натрия за счет активации РААС, а УФ удаляет жидкость, которая имеет ту же концентрацию натрия, что и плазма (ультрафильтрат изотоничен). Это подтверждается тем, что пациенты, получающие УФ, имеют более низкий уровень ренина, норадреналина и альдостерона в течение 90 дней после лечения по сравнению с пациентами, получавшими диуретики [37]. Кроме того, у пациентов, получавших УФ, реже, чем у пациентов,

получавших внутривенную инфузию диуретиков, встречалась гипокалиемия (1% против 22%) [45]. Поскольку у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью гидродинамические закономерности Старлинга и капиллярный дренаж из интерстициального сектора существенно нарушены, агрессивная УФ может повреждать кардиальные и ренальные функции. При высокой скорости удаления жидкости артериальное русло не успевает восполняться, что приводит к гиповолемии, гипотензии и снижению органной перфузии. В различных публикациях данный показатель варьирует в широком диапазоне [55].

В частности, неутешительные результаты были получены в исследовании Liang KV et al. [44]. Авторы проводили УФ в течение 8 часов со скоростью 500 мл/ч. В результате у 7 из 11 пациентов отмечено выраженное прогрессирование исходно умеренных ренальных дисфункций, потребовавшее гемодиализа. Необходимо также учитывать, что гемодинамическая толерантность к УФ индивидуальна. Чтобы определить, какое трансмембранное давление необходимо для получения требуемой скорости УФ, используют коэффициент УФ в мл/ч/мм рт. ст., который указывает, сколько жидкости можно удалить в течение 1 часа при трансмембранном давлении 1 мм рт. ст. Волюметрический контроль осуществляется путем мониторинга показателей. Так, G. Marenzi и соавт. [51] показали, что интермиттирующая УФ 4,8 л за сеанс (в среднем 500–550 мл/ч) требует рефиллинга не менее 800 мл/ч в начале и 400 мл/ч в конце сеанса. В российском исследовании [42] скорость УФ составляла 100–350 мл/ч, что, по мнению авторов, соответствует кардиопротективному режиму ЗПТ. Такой скоростной режим рекомендован и в других публикациях [52, 53, 54].

Экономические затраты, связанные с УФ, первоначально превышают затраты на диуретическую терапию, однако общая стоимость со временем может быть ниже, поскольку УФ ассоциируется с более коротким пребыванием пациента в стационаре и более редкими повторными госпитализациями [37].

Резюмируя результаты различных исследований, ESC Guidelines в рекомендациях 2012 года [29] и 2016 года [10] рекомендуют УФ как технологию второй линии у диуретик-резистентных пациентов (уровень доказательности В, класс рекомендаций IIb).

Современная концепция КРС инициировала проведение множества клинических исследований, что позволило углубить представление о патофизиологических особенностях взаимосвязи сердце-почки. Однако, несмотря на ощутимый прогресс в лечении ХСН, прогноз у самой тяжелой категории пациентов с декомпенсированной ХСН, с признаками объемной перегрузки и диуретик-рефрактерными отеками остается неблагоприятным. Врачу в реальной клинической практике нередко приходится делать непростой выбор между конкурирующими терапевтическими подходами. На сегодняшний день терапией первой линии этих пациентов остаются внутривенные петлевые диуретики. Внедрение в рутинную клиническую практику экстракорпоральной УФ ограничено неоднозначностью

интерпретации полученных данных, стоимостью процедур и недостаточной доказательной базой. В силу этих причин метод УФ рекомендован как технология второй линии.

Наличие кардиоренального синдрома является мультидисциплинарной проблемой, требующей усилий врачей разных специальностей. Необходимо продолжить проведение рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований с целью оптимизации стратегии диуретической терапии, определения критериев отбора пациентов для почечно-заместительной терапии, отработки методики проведения ультрафильтрации с различной скоростью, оптимизации сроков ее начала, поиска других альтернативных методик, в том числе в комбинации с экстракорпоральной ультрафильтрацией.

References

- Mareev V.Y., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Y.U.V., Ovchinnikov A.G., Belenkov Y.U.N., Vasyuk Y.U.A., Galyavich A.S., Garganeeva A.A., Gilyarevskiy S.R., Glezer M.G., Kozioleva N.A. [et al.] Nacional'ny'e rekomendacii OSSH, RKD i RNMOТ po diagnostike i lecheniyu HSN (chetyr'yty' peresmotr). Utverjdeny' na kongresse OSSH 7 dekabrya 2012 goda, na pravlenii ossn 31 marta 2013 i kongresse rko 25 sentyabrya 2013 goda [National Recommendations of Cardiology and Internal Medicine on the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (Fourth Revision). Approved at the Congress of Chronic 7 December 2012, the Direction Was Founded on March 31, 2013 and Congress Rko 25 Sep 2013]. *J Serdechn Nedostatochnost'*, 2013, vol. 14, no. 7 (81), pp. 379–472. (in Russian).
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A. [et al.] 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2013, vol. 62, no. 16, pp. e147–239.
- Gupta A., Ghimire G., Fadi S., Hage F.G. Guidelines in review: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Nucl Cardiol*, 2013, vol. 21, no. 2, pp. 397–399.
- Serov V. A. Kardiorenal'ny'e vzaimootnosheniya u bol'ny'h s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Cardiorenal relationships in patients with chronic heart failure]: Dis. dokt. med. nauk: 14.01.04. Ulyanovsk, 2011, 261 p. (in Russian).
- Liao L., Allen L.A., Whellan D.J. Economic burden of heart failure in the elderly. *Pharmacoeconomics*, 2008, vol. 26, no. 6, pp. 447–462.
- Arutyunov A.G., Arutyunov G.P. Povtornyye hospitalizacii u bol'ny'h s sindromom ostroy dekompenzacii HSN. Osenbenosti, prognosticheskaya znachimost', novyye podhody' k snizheniyu riska ih voznikoveniya [Re-hospitalization in patients with the syndrome of acute decompensation of CHF. Features, prognostic significance, new approaches to reducing the risk of their occurrence]. *Russ Med J*, 2013, no. 12, pp. 612–616. (in Russian).
- Adams K.F.Jr., Fonarow G.C., Emerman C.L., LeJemtel T.H., Costanzo M.R., Abraham W.T., Berkowitz R.L., Galvao M., Horton D.P. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J*, 2005, vol. 149, no. 2, pp. 209–216.
- O'Connor C.M., Abraham W.T., Albert N.M., Clare R., Gattis Stough W., Gheorghide M., Greenberg B.H., Yancy C.W., Young J.B., Fonarow G.C. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*, 2008, vol. 156, no. 4, pp. 662–673.
- Efremova E.V., Shutov A.M., Borodulina E.O. Motivaciya k lecheniyu bol'ny'h s hronicheskim kardiorenal'ny'm sindromom [Motivation for treatment of patients with chronic cardiorenal syndrome]. *Ter Arhiv*, 2015, no. 12, pp. 13–17. (in Russian).
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Rutloper L.M., Ruschitzka F., Frans H. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, iss. 27, pp. 2129–2200.
- Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N., Daliento L., Ronco F., Sheinfeld G., Anker S.D., Anand I., Bellomo R., Berl T., Bobek I. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, vol. 25, no. 5, pp. 1406–1416.
- Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1998, vol. 32, suppl. 3, pp. S112–119.
- Muhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava J.D., Moiseev S.V., Fomin V.V. Kardiorenal'ny'e vzaimodeystviya: klinicheskoe znachenie i rol' v patogeneze zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy' i pochek [Cardiorenal interactions: clinical significance and role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and kidneys]. *Ter Arhiv*, 2004, vol. 76, no. 6, pp. 39–46. (in Russian).
- Dzyak G.V., Kaplan P.A. Kardiorenal'ny'y sindrom: patofiziologiya, verifikaciya, podhody' k lecheniyu [Cardiorenal syndrome: pathophysiology, verification, treatment approaches]. *Pochki*, 2012, no. 1, pp. 9–18. (in Russian).
- Rudenko T.E., Kuty'rina I.M., Shvecov M.YU., Shilov E.M., Novikova M.S. Terapevicheskie strategii lecheniya kardiorenal'nogo sindroma [Therapeutic strategies for the treatment of cardiorenal syndrome]. *Lechasch'iy vrach*, 2012, no. 1, pp. 71. (in Russian).
- Strokov A.G., Gurevich K.YA., Il'in A.P., Denisov A.YU., Zemchenkov A.YU., Andrushev A.M., Shutov E.V., Kotenko O.N., Zlokazov V.B. Lechenie pacientov s hronicheskoy bolezn'yu pochek 5 stadiya (HBP 5) metodami gemodializa i gemodial'itracii [Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 (CKD 5) by hemodialysis and hemodialfiltration]: klin. rekomendacii. Utv. 10 mart 2016, 31 p. (in Russian).
- Moiseev B.C., Muhin N.A., Smirnov A.V. eds. Nacional'ny'e rekomendacii: serdechno-sosudisty'y risk i hronicheskaya bolezn' pochek: strategii kardionefroprotekcii [National recommendations: cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies of cardioprotection]. *Klin Nefrologiya*, 2014, no. 2, pp. 4–29. (in Russian).
- Ronco C., McCullough P., Anker S.D., Anand I., Aspromonte N., Bagshaw S.M., Bellomo R., Berl T., Bobek I., Cruz D.N., Daliento L., Davenport A., Haapio M., Hillege H., House A.A. [et al.] Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, no. 6, pp. 703–711. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507.
- Maslov L.N., Nary'naya N.V., Podokosenov YU.K., Mit'kovskaya N.P., Kolyadko A.N., Toropilov D.M. Kardiorenal'ny'y sindrom pri ostroy ishemichekoy bolezn'i serdca [Cardiorenal syndrome in acute coronary heart disease]. *Med J*, 2009, no. 1, pp. 19–23. (in Russian).
- Reznik E.V., Gendlin G.E., Gusch'ina V.M., Storojakov G.I. Hronicheskaya bolezn' pochek u bol'ny'h s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu (Obzor literatury) [Chronic kidney disease in chronic heart failure patients (Review)]. *Nefrologiya i dializ*, 2010, vol. 12, no. 1, pp. 12–24. (in Russian).
- Vesnina J.V., Arsen'eva Y.A. Kardiorenal'ny'y sindrom: sovremennyye vzglyady' na problemu vzaimosvyazi zabolevaniy pochek i serdechno-sosudistoy sistemy' [Cardiorenal syndrome: modern views on the problem of the relationship of kidney diseases and cardiovascular system]. *Klinichesk Med*, 2012, no. 7, pp. 8–13. (in Russian).
- Skvortcov A.A., Pojarskaya N.I. Rol' neyrogormonal'ny'h sistem v patogeneze hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [The role of neurohormonal systems in the pathogenesis of chronic heart failure]. *Russ Med J*, 1999, no. 2, pp. 26–20. (in Russian).
- Vizir V.A., Berezin A.E. Kardiorenal'ny'y sindrom [Cardiorenal syndrome]. *Arterial'naya Gipertenziya*, 2011, no. 2, pp. 100–109. (in Russian).
- Rossiyskaya associaciya e'ndokrinologov. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike, skринing u, profilaktike i lecheniyu hronicheskoy bolezn'i pochek u bol'ny'h s sarny'm diabetom [Clinical guidelines for the diagnosis, screening, prevention and treatment of chronic kidney disease in patients with diabetes]. Moscow, 2015, 39 p. (in Russian).
- Skvortcov A.A., Mareev V.YU. Beta-blokatory' pri hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: kakoy tip beta-adrenergicheskoy blokady' predpochest'? [Beta-blockers in chronic

- ic heart failure: what type of beta-adrenergic blockade do you prefer?]. *Consilium Medicum*, 2001, vol. 3, no. 2, pp. 79–82. (in Russian).
26. Kry'janovskiy G.N., Akmaev I.G., Aleksandrin V.V., Aleksandrov P.N., Anohina I.P., Ashmarin I.P., Babaeva A.G., Belopol'skaya M.V., Vladimirov YU.A., Volojin A.I., Kry'janovskiy G.N. eds. *Dizreguljacionnaya patologiya [Dysregulation pathology]*. Moscow, 2002. 96 p. (in Russian).
 27. Gogin E.E., Senenko A.N., Tyurin E.I. *Arterial'ny'e Gipertenzii [Arterial hypertension]*. 2th ed. L.: Medicina, 1983. 273 p. (in Russian).
 28. Maslov L.N., Nary'naya N.V., Podoksenov YU.K., Gorbunov A.S., Jang I., Pey J.M. Rol' bradikinina v mehanizme ishemicheskogo prekondicionirovaniya serdca Perspektivy' primeneniya bradikinina v kardiokirurgicheskoy praktike [The role of bradykinin in the mechanism of ischemic preconditioning of the heart Prospects for the use of bradykinin in cardiac surgery]. *Vestnik RAMN*, 2015, vol. 70, no. 2, pp. 188–195. (in Russian).
 29. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M.A., Jaarsma T., Køber L., Lip G.-Y., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Rønnevik P.K., Rutten F.H., Schwitler J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeheer A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012, vol. 33, no. 14, pp. 1787–1847.
 30. Cheng V., Kazanagra R., Garcia A., Lenert L., Krishnaswamy P., Gardetto N., Clopton P., Maisel A. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensate heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol*, 2001, vol. 37, no. 2, pp. 386–391.
 31. Andreev D.A., Mazerkina I.A., Gitel' E.N., Dobrovol'skiy A.V., Kukes V.G., Sy'chev D.A., Horeva V.A. Izmneniya mozgovogo natriyureticheskogo peptida pri lechenii dekompen-sacii hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Changes in brain natriuretic peptide in the treatment of decompensation of chronic heart failure]. *Kreativn Kardiologiya*, 2007, no. 1-2, pp. 136–142. (in Russian).
 32. Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing of congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med*, 2002, vol. 3, suppl. 4, pp. S10–S17.
 33. Gyamdjyan K.A., Drapkina O.M., Maksimov M.L. Galektin-3: klinicheskaya i prognosticheskaya cennost' opredeleniya u pacientov s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Galectin-3: clinical and prognostic value of determination in patients with chronic heart failure]. *J Serdechn Nedostatochnost'*, 2014, vol. 82, no. 1, pp. 51–55. (in Russian).
 34. Shchekochikhin D.A., Ammary F., Lindenfeld J.A., Schrier R. Role of diuretics and ultrafiltration in congestive heart failure. *Pharmaceuticals*, 2013, vol. 6, no. 7, pp. 6851–6866. doi: 10.3390/ph6070851.
 35. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A., Swedberg K., McMurray J.J., Yusuf S., Granger C.B., Michelson E.L., Ostergren J., Cornel J.H., de Zeeuw D., Pocock S., van Veldhuisen D.J. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*, 2006, vol. 113, no. 5, pp. 671–678.
 36. Homin V.V., Hamboeva M.S. Rezistentnost' k diuretikam: prichiny, mehanizmy, vozmozhnosti preodoleniya [Resistance to diuretics: causes, mechanisms, possibilities of overcoming]. *Farmateka*, 2010, no. 12, pp. 19–23. (in Russian).
 37. Felker G.M., Mentz R.J. Diuretics and ultrafiltration in patients with acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2012, vol. 59, no. 24, pp. 2145–2153.
 38. Henderson L.W., Besarab A., Michaels A., Bluemle L.W.Jr. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Hemodial Int*, 2004, vol. 8, no. 1, pp. 10–18.
 39. Magilligan D.J. Indications for ultrafiltration in the cardiac surgical patient. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985, vol. 89, no. 2, pp. 183–189.
 40. Ronco C., Ricci Z., Bellomo R., Bedogni F. Extracorporeal ultrafiltration for the treatment of overhydration and congestive heart failure. *Cardiology*, 2001, no. 96, pp. 155–168.
 41. Silverstein M.E., Ford C.A., Lysaght M.J., Henderson L.W. Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. *N Engl Med*, 1974, vol. 291, no. 15, pp. 747–751.
 42. Muhoedova T.V., Unarokov Z.M. Opyt primeneniya sustained low efficiency dialysis (SLED) – tehnologiy zamestitel'noy pochechnoy terapii v lechenii kardiorenal'nogo sindroma s diuretik-refraktorny'mi otekami [Experience of sustained low efficiency dialysis (SLED)-methods renal replacement therapy in treatment cardiorenal syndrome with diuretic-refractory edemas]. *Nefrologiya*, 2010, vol. 14, no. 1, pp. 63–67. (in Russian).
 43. Kamath S.A. The role of ultrafiltration in patients with decompensated heart failure [electronic resource]. *Int J Nephrol*, 2011, ID. 190230. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2989745/pdf/IJN2011-190230.pdf>. doi: 10.4061/2011/190230.
 44. Bart B.A., Boyle A., Bank A.J., Anand I., Olivari M.T., Kraemer M., Mackedanz S., Sobotka P.A., Schollmeyer M., Goldsmith S.R. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the relief for acutely fluid-overloaded patients with decompensated congestive heart failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005, vol. 46, no. 11, pp. 2043–2046.
 45. Costanzo M.R. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 49, no. 6, pp. 675–683.
 46. Bart B.A., Goldsmith S.R., Lee K.L., Givertz M.M., O'Connor C.M., Bull D.A., Redfield M.M., Deswal A., Rouleau J.L., LeWinter M.M., Ofili E.O. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*, 2012, vol. 367, no. 24, pp. 2296–2304.
 47. Barkoudah E., Kodali S., Okoroh J., Sethi R., Hulten E., Suemoto C., Bittencourt M.S. Meta-Analysis of Ultrafiltration versus Diuretics Treatment Option for Overload Volume Reduction in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*, 2015, vol. 104, no. 5, pp. 417–425.
 48. Macedo E., Bouchard J., Soroko S.H., Chertow G.M., Himmelfarb J., Ikizler T.A., Paganini E.P., Mehta R.L. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care*, 2010, vol. 14, no. 3, pp. R.82. doi: 10.1186/cc9004.
 49. Klimenko A.S. Znachenie biologicheskikh markerov i bioimpedansnogo vektornogo analiza v diagnostike i prognozirovanii ishodov ostrogo kardiorenal'nogo sindroma pri dekompen-sacii hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [The importance of biological markers and bioimpedance vector analysis in the diagnosis and prognosis of outcomes of acute cardiorenal syndrome in decompensation of chronic heart failure]: Dis. kand. med. nauk: 14.01.04. Moscow, 2013. 21 p. (in Russian).
 50. Movilli E., Gaggia P., Zubani R., Camerini C., Vizzardi V., Parrinello G., Savoldi S., Fischer M.S., Lofrino F., Cancarini G. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, vol. 22, no. 12, pp. 3547–3552.
 51. Marenzi G., Agostoni P. Hemofiltration in heart failure. *Int J Artif Organs*, 2004, vol. 27, no. 12, pp. 1070–1076.
 52. Marenzi G., Lauri G., Grazi M., Assanelli E., Campodonico J., Agostoni P. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2001, vol. 38, no. 4, pp. 963–968.
 53. Costanzo M.R., Saltzberg M., O'Sullivan J., Sobotka P. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Card*, 2005, vol. 46, no. 11, pp. 2047–2051.
 54. Di Leo M., Pacitti A., Bergerone S., Pozzi R. Ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Clin. Cardiol*, 1988, no. 11, pp. 449–452.
 55. Ronco C., Ricci Z. Renal replacement therapies: physiological review. *Intensive Care Med*, 2008, vol. 38, no. 12, pp. 2139–2146. doi: 10.1007/s00134-008-1258-6.

Поступила 12.07.2019