

CRR
JOURNAL
OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

ISSN 2181-0974
DOI 10.26739/2181-0974
Impact Factor SJIF 2022: 5.937

Journal of

**CARDIORESPIRATORY
RESEARCH**



Volume 6, Issue 2/4

2025

ISSN: 2181-0974
www.tadqiqot.uz

JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Закирова Гулноза Алишеровна

ведущий научный сотрудник,
ГУ «Республиканский научно-практический медицинский
центр специализированной терапии
и медицинской реабилитации»,
Ташкент, Узбекистан

Машарипова Дилафруз Рахматуллаевна

ученый секретарь,
ГУ «Республиканский научно-практический медицинский
центр специализированной терапии
и медицинской реабилитации»,
Ташкент, Узбекистан

Мирзаев Равшан Хусан угли


младший научный сотрудник
ГУ «Республиканский научно-практический медицинский
центр специализированной терапии
и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Ибабекова Ширин Рустамовна

младший научный сотрудник
ГУ «Республиканский научно-практический медицинский
центр специализированной терапии
и медицинской реабилитации»,
Ташкент, Узбекистан

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

For citation: Zakirova G.A., Masharipova D.R., Mirzaev R.H., Ibabekova Sh.R. CHARACTERISTICS OF KIDNEY FUNCTION IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE. Journal of cardiorespiratory research. 2025, vol 6, issue 2/4, pp.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2025/6/2/4/6>

АННОТАЦИЯ

Обзор посвящен анализу исследований функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и методам оценки функции почек. По данным различных исследований, распространенность почечной недостаточности при ХСН варьирует от 25% до 60%. Сочетание ХСН и хронической болезни почек (ХБП) характеризуют термином «хронический кардиоренальный синдром 2 типа». Нарушение функции почек является наиболее важным предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН, более важным, чем тяжесть ХСН и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, креатинин, скорость клубочковой фильтрации.

Zakirova Gulnoza Alisherovna

Leading Researcher,
State Institution "Republican Scientific and Practical Medical
Center for Specialized Therapy
and Medical Rehabilitation", Tashkent, Uzbekistan

Masharipova Dilafruz Rakhmatullaевна

Scientific secretary,
State Institution "Republican Scientific and Practical Medical
Center for Specialized Therapy
and Medical Rehabilitation", Tashkent, Uzbekistan

Mirzaev Ravshan Husan o'gli

Junior researcher
State Institution "Republican Scientific and Practical Medical
Center for Specialized Therapy

and Medical Rehabilitation", Tashkent, Uzbekistan

Ibabekova Shirin Rustamovna

Junior researcher

State Institution "Republican Scientific and Practical Medical

Center for Specialized Therapy

and Medical Rehabilitation", Tashkent, Uzbekistan

CHARACTERISTICS OF KIDNEY FUNCTION IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**ANNOTATION**

The review is devoted to the analysis of renal function studies in patients with chronic heart failure (CHF) and methods for assessing renal function. According to various studies, the prevalence of renal failure in CHF varies from 25% to 60%. The term «chronic cardiorenal syndrome type 2» characterizes the combination of CHF and chronic kidney disease (CKD). Impaired renal function is the most important predictor of poor prognosis in patients with CHF, more important than the severity of CHF and the left ventricular ejection fraction (LVEF).

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, creatinine, glomerular filtration rate.

Zokirova Gulnoza Alisherovna

etakchi ilmiy xodim,

"Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" DM,

Toshkent, O'zbekiston

Masharipova Dilafruz Raxmatullayevna

ilmiy kotib,

"Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya

ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" DM,

Toshkent, O'zbekiston

Mirzayev Ravshan Husn o'g'li

kichik ilmiy xodim,

"Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" DM,

Toshkent, O'zbekiston

Ibabekova Shirin Rustamovna

kichik ilmiy xodim,

"Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" DM,

Toshkent, O'zbekiston

SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA BUYRUKLAR DISFUNKSIYASINING XUSUSIYATLARI**ANNOTATSIYA**

Ushbu sharh surunkali yurak yetishmovchiligi (SYY) bo'lgan bemorlarda buyraklarning funksional holatini o'rganish bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar va buyrak faoliyatini baholashda qo'llaniladigan usullarni tahlil qilishga bag'ishlangan. Turli tadqiqotlarga ko'ra, SYYda buyrak yetishmovchiligining tarqalishi 25% dan 60% gacha o'zgarib turadi. SYY va surunkali buyrak kasalligi (SBK) kombinatsiyasi "2-tur surunkali kardiorenal sindrom" atamasi bilan ifodalanadi. Buyrak funksiyasining buzilishi SYY bilan kasallangan bemorlarda salbiy prognozning eng muhim belgilaridan biri bo'lib, SYY og'irligi va chap qorincha otish fraksiyasidan (ChQ OF) ham muhimroqdir.

Kalit so'zlar: surunkali yurak yetishmovchiligi, surunkali buyrak kasalligi, kreatinin, g'ovakchalar filtrlatsiya tezligi

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) энг кенг тарқалган касалликлардан бири бўлиб, юрак-кон томир тизимининг сурункали, прогрессив ва прогностик жиҳатдан салбий касалликдир, унинг ижтимоий аҳамияти беморларнинг юкори ўлим даражаси, касалхонага ётқизилишнинг энг кенг тарқалган сабаби, ҳаёт сифатининг (ХС) ёмонлашиши ва беморларнинг меҳнат қобилиятининг чекланиши билан белгиланади. Европанинг сўнгги тавсияларига кўра (2016), ривожланган мамлакатларда катталар аҳолисининг тахминан 1-2% дан касалхонага ётқизилган беморларнинг 17% ва амбулатор беморларнинг 7% бир йил ичида вафот этади [18].

СЮЕ тарқалиши барқарор ўсишда давом этмоқда, чунки СЮЕ юрак-кон томир континуумининг натижасидир ва клиник кардиологиянинг асосий муаммоларидан биридир [25]. Маълумки, СЮЕ бўлганда турли органлар ва тўқималар, шу жумладан буйрақлар таъсирланади, бу уларнинг функцияларининг бузилишига олиб келади, бу эса беморларнинг ўлимининг бевосита сабабига айланади. СЮЕда буйрак дисфункциясининг тарқалиши, турли тадқиқотларга кўра 25% дан 60% гача [15,17] учрайди. СЮЕ ва сурункали буйрак касаллиги (СБК) комбинацияси "2-тур сурункали кардиоренал синдром" атамаси билан тавсифланади [6, 16].

Буйрак функциясининг бузилиши СЮЕ билан касалланган беморларда салбий прогнознинг энг муҳим белгиси бўлиб, ҳатто СЮЕ да чап қоринча отилиш фракциясидан (ЧҚ ОФ) ҳам муҳимроқдир. КФТ<60 мл/дақиқа/1,73 м² билан ўлим хавфи ЧҚ систолик функциясининг пасайиши билан 2,1 баробар ортади, буйрак етишмовчилиги (БЕ) бўлган беморларда ўлим хавфи 3,8 баравар ортади, систолик функция ўзгармаган ҳолатда эса - 2,9 марта ортади [8]. СЮЕ даги ЧҚ ОФ СЮЕ прогнозини белгилайдиган ЧҚ дисфункциясининг асосий кўрсаткичи сифатида кўрилиб, шунинг учун креатинин даражаси (Кр) ҳам буйрак дисфункциясининг (БД) салбий прогнозининг мустақил прогнозчиси ҳисобланади [17]. Протеинурия ва КФТнинг пасайиши маркер сифатида қабул қилинган кардиоренал муносабатларнинг ўрнатилган концепциясига мос келадиган салбий прогнознинг маркеридир [13,35]. Протеинурия мезенхимал ва найчалар ҳужайралар томонидан ўзгартириладиган ангиотензин II (АТII), эндотелин ва профибриноген ўсиш омиллари синтезининг ошишига олиб келади [27]. Ноогр тадқиқотида 50 ёшдан 75 ёшгача бўлган кишиларда юрак-кон томир касалликларидан ўлим хавфи КФТнинг ҳар 5 мл / дақиқа камайишида 26% га ошганини таъкидланган. Бу юрак-кон томир патологиясидан ўлимнинг деярли икки баравар ошишига, базал

КФТ нинг пасайишига тўғри келади [17]. SOLVD тадқиқотида кўра, буйрак етишмовчилигининг оғирлиги асимптоматик ва клиник жиҳатдан аниқ ЧК дисфункцияси беморларда тирик қолишни энг кучли кўрсаткичидир. Шу сабабли, буйрақлар ҳолатини мумкин бўлган "СЮЕ ривожланишининг воситачиси" сифатида кўриб чиқиш ва СЮЕ ривожланишининг олдини олиш тактикаси оптимал буйрак функциясини сақлашга қаратилган бўлиши керак деб тахмин қилиш мумкин.

Даволаш пайтида субклиник буйрак дисфункциясининг давом этиши, ҳатто хавф омилларини (ХО) назорат қилиш ва органларнинг шикастланиши регрессиясидан кейин ҳам беморнинг прогнозига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Буйрақларнинг функционал ҳолатини баҳолаш профилактика ва терапевтик чора-тадбирларни танлашда муҳим аҳамиятга эга (National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. 2012) [19, 29].

СЮЕ билан касалланган беморларда кардиоренал синдромнинг (КРС) шаклланиши орган даражасида функционал ўзаро боғлиқ жараённинг табиий кўринишидир [4, 28]. Бундан ташқари, буйрак функциясининг бузилиши касалликнинг ривожланишининг умумий ва мустақил омил, юрак касалликларининг юқори даражаси асимптоматик ва / ёки клиник кўринишдаги СЮЕ билан касалланган беморлар популяциясида қон томир ҳодисалари ва ўлим билан [2, 36], бу ишемик генезли СЮЕ бўлган беморларда КРС шаклланишининг патогенетик хусусиятлари билан боғлиқ.

НУНА бўйича I–IV синф СЮЕ бўлган амбулатор ва касалхонага ётқизилган жами 80 098 бемор билан клиник тадқиқотлар натижаларининг мета-таҳлили шуни кўрсатдики, беморларнинг 63 фоизи энгил БД ва 29 фоизда оғир буйрак етишмовчилиги бўлган [12]. Кузатувнинг давомийлиги камида бир йил эди. Бу даврда биринчи гуруҳдаги беморларнинг 38 фоизи, иккинчи гуруҳдагиларнинг 51 фоизи вафот этган. Энгил БД ли одамлар гуруҳида умумий ўлимнинг нисбий хавфи 1,56 марта ($p < 0,001$) ва иккинчи гуруҳда 2,31 марта ошган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, СЮЕ билан касалланган беморларнинг умумий популяциясида ўлим зардобдаги Кр даражаси ҳар бир кейинги 88,6 мкмол/л дан 44,3 мкмол/л (0,5 мг/дл) га кўтарилганда 15% га ошади ва 10 мл/дақиқа/1,73 м² га тахминий КФТ даражасининг яна бир пасайиши билан боғлиқ.

Бир вақтнинг ўзида бирламчи буйрак патологияси бўлмаган СЮЕ билан касалланган беморларда ўтказилган бир қатор истиқболли тадқиқотлар ишемик келиб чиқиши бўлган СЮЕ билан касалланган беморларда буйрақлар дисфункцияси ва СЮЕ оғирлиги ва юракнинг морфофункционал ҳолати ўртасидаги боғлиқликини кўрсатди. СЮЕда БД нинг дастлабки белгилари қуйида келтирилган.

ПАТОФИЗИОЛОГИК МЕХАНИЗМЛАР

Буйрақлар организмнинг микроциркуляция тизимининг ажралмас ва муҳим қисми, метаболизмнинг муҳим органи ва турли жараёнларни гуморал тартибга солишдир [20]. СЮЕ билан касалланган беморларда БД ривожланиш механизми тўлиқ ўрганилмаган. Буйрак дисфункцияси асосан юрак отилиши (ЮО) ва нейрогуморал фаоллашувнинг пасайиши туфайли юзага келади, деб ишонилади [22]. ЮО нинг камайиши буйрак қон оқимининг пасайишига олиб келади. Натижада, афферент артериолалар деворларига қон босими ва натрийнинг Генле кўтарилувчи ҳалқасига етказилиши камаяди. Одатда, бу афферент артериолаларнинг силлик мушакларининг бўшашишига ва буйрак қон оқимининг тикланишига олиб келади (миоген Бейлис эффекти ва найча коптокчалар қайта алоқа механизми). СЮЕ билан касалланган беморларда бу механизмлар буйрак томирларида қон оқимининг пасайишига тўсқинлик қила олмайди, ишемия ва буйрак тўқималарининг шикастланиши ривожланади [25]. Буйрак фаолиятига тўғридан-тўғри таъсир қилишдан ташқари, ЮО нинг пасайиши ЧК, каротид синус, аорта ёйи ва буйрақларнинг афферент артериолаларининг механорецепторлари томонидан нейрогуморал фаоллашувга ёрдам беради.

НУНА бўйича I–IV синф СЮЕ бўлган беморларда пайдо бўладиган СБК шаклланишида САТ нинг ҳаддан ташқари фаоллашиши ва гемодинамиканинг бузилиши, айланувчи РААТ ва буйрак тўқималарининг РАТ нинг нейрогуморал ва микроциркулятор зарарланиш механизмларини кўзатиши коптокча, найчалар ва тубулоинтерстициал тўқималарнинг бўлиниши етакчи рол ўйнайди [21, 37]. СБКнинг ўзи коронар томирларнинг атеросклеротик шикастланишига, юрак ишемик касаллигининг ривожланишига, қисқарувчанликнинг бузилишига ва юракнинг патологик мос келмайдиган ремоделланишига ёрдам беради [22]. СБК нинг СЮЕ билан касалланган беморларнинг прогнозига таъсири буйрак функциясининг шикастланиш даражаси билан чамбарчас боғлиқ бўлиб, у тахмин қилинган КФТ даражасининг пасайиш даражаси билан намоён бўлади [23]. Замонавий тавсияларга кўра, энгил БД билан касалланган одамлар гуруҳига КФТ даражаси 60-70 мл / дақиқа / 1,73 м², зардоб креатинин даражаси 115-133 мкмол / л (1,3-1,5 мг / дл) ва 107 бўлган беморлар –да 124 мкмол/л (1,2–1,4 мг/дл), эркақлар ва аёллар учун мос равишда [30].

Ушбу омиллар таъсири остида, ортикча хужайрадан ташқари суюқлик бўлишига қарамай, буйрақлар томонидан натрий ва сувни ушлаб қолиш кучаяди. Дастлаб, бу томир ичидаги ҳажми сақлашга ва буйрақларнинг экскретор функциясини сақлашга ёрдам беради, аммо вақт ўтиши билан у буйрақларга салбий таъсир кўрсата бошлайди, унинг механизми яхши тушунилмаган [4].

Маълумки, АТII натрий реабсорбциясини кучайтиради, коптокчаларларнинг афферент ва эфферент артериолаларининг силлик мушак хужайраларининг қисқаришига ва натижада буйрак қон оқимининг пасайишига олиб келади. Эфферент артериолаларнинг торайиши афферент артериолаларнинг торайишидан устун туради, шунинг учун СЮЕнинг дастлабки босқичларида буйрак қон оқимининг пасайишига қарамай, буйрак перфузион босими ва фильтрация фракцияси ошади ва нормал КФТ қийматлари сақланади [20, 22]. Гиперфильтрация гидростатик босимни пасайтиришга, перитубуляр капиллярларда онкотик босимни оширишга ва проксимал каналчаларда ва Генле ҳалқасининг кўтарилган қисмида сувнинг реабсорбциясини янада кучайтиришга ёрдам беради. СЮЕ ривожланиши ва ЮО нинг сезиларли пасайиши билан буйрак қон оқими шунчалик камайдими, буйрак перфузион босими ва КФТ пасаяди ва қон зардобиди Кр концентрацияси ошади [4, 12, 23, 31]. Буйрак гемодинамикаси натрий ва сувнинг реабсорбциясига таъсир қилишдан ташқари, ҳайвонларда ўтказилган тажрибаларда кўрсатилганидек, АТII коптокчаларнинг мезангиал хужайралари томонидан ўсиш омил Р ишлаб чиқариши рағбатлантиради, унинг таъсири остида бигликан каби хужайрадан ташқари матрица таркибий қисмлари синтезланади ва II турдаги коллаген ва фибронектин ортади. Коптокчалар матрицанинг тўпланиши сурункали буйрак етишмовчилигининг морфологик субстрати бўлган нефросклерознинг ривожланишига олиб келиши мумкин [21]. Алдостерон синтези ва чиқарилиши АТII томонидан кучайтирилади, натрийнинг реабсорбциясини рағбатлантиради, аммо дистал каналчалар ва йиғувчи каналлар даражасида ишлайди. Шуни таъкидлаш керакки, одатда, минералокортикоидларнинг юқори дозалари дастлаб буйракда натрийни ушлаб туриш ва хужайрадан ташқари суюқлик ҳажмини оширади, аммо 3-5 кундан кейин буйракда натрийни ушлаб туриш тўхтайтиди ва натрий баланси тикланади. Бу минералокортикоид воситачилигида натрийни ушлаб қолишдан қочиб механизми деб аталади (escape phenomenon), унинг ривожланиши натрийни йиғиб каналларга алдостерон таъсир қилиш жойларига етказиб беришининг кўпайиши билан боғлиқ [28]. СЮЕ билан касалланган беморларда алдостероннинг натрийни сақловчи таъсирдан қутулиб бўлмайди. Бу АТII ва адренергик стимуляция таъсирида унинг реабсорбциясининг кучайиши туфайли дистал каналчалар ва йиғувчи каналларга натрий етказиб беришининг пасайиши билан боғлиқ [22]. Натрийни ушлаб туришдан ташқари, алдостерон СЮЕ билан касалланган беморларда бириктирувчи тўқималарнинг кўпайишига ёрдам беради, бу уларда БД ривожланишига ҳисса қўшиши мумкин.

БУЙРАК ФУНКЦИЯСИНИ БАҲОЛАШ УСУЛЛАРИ

85 та назорат остидаги тадқиқотларда олинган маълумотларнинг ретроспектив таҳлили, шу жумладан турли хил келиб чиқиши бўлган 550 мингга яқин СБК билан касалланган беморлар, КФТ тахминан 75 мл / дақиқа / 1,73 м² да юрак ва қон томирларининг шикастланиши учун жуда муҳим эканлигини кўрсатиб - юрак-қон томир касалликлари ва ўлим даражаси ортиб бориши аниқланган [19]. Шу муносабат билан, беморларни СБК босқичлари бўйича табақалаш ва натижада СЮЕ билан касалланган беморларда умумий ва юрак-қон томир (ЮКТ) ўлимини кўпайиши хавфини баҳолаш, шаклланган нефролизининг оғирлигини акс эттирувчи асосий кўрсаткич сифатида КФТни ҳисоблашнинг тўғрилиги, аҳамиятли бўлган. Одатда бу мақсадда Кокрофта-Гаулт, MDRD ва СКD-EPI формулаларидан фойдаланилади [17, 38]. Сўнгги пайтларда нефропатияни аниқлаш учун буйрак найчалари шикастланишининг биомаркерлари ишлатилган [3, 24]. Сўнгги пайтларда СКD-EPI формуласи (модификацияланган MDRD формуласи) асосида КФТни ҳисоблаш учун янги ёндашув қўлланилди, у Кр даги гендер фарқларини ҳисобга олади ва қон зардобиди Кр миқдори паст бўлган КФТ нинг қатга қийматларини беради [17]. Ушбу формула буйрак функцияси нисбатан сақланган КФТ бўлган ва СЮЕда энг кўп учрайдиган СБК нинг эрта (2-3а) босқичларида КФТни баҳолаш учун афзалдир. 25 та йирик истикболли тадқиқотлар натижалари таҳлилга кўра, СЮЕ билан касалланган 20 754 беморлар текширилди, СКD-EPI ва MDRD формулалари КФТ қийматини аниқроқ акс эттирилди ва умумий ва юрак-қон томир касалликлари хавфини баҳолашга имкон берди. СБК нинг дастлабки белгиларидан бири микроалбуминурия (МАУ) бўлиб, унинг асосий сабаби коптокчалар капиллярларнинг эндотелиясининг дисфункцияси бўлиб, у NYHA бўйича II–III синф СЮЕ билан касалланган беморларнинг кўпчилигида учрайди [8]. Унинг шаклланишида етакчи ролни тизимли оксидловчи стресс, қонда айланиб юрувчи яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг кўпайиши ўйнайди. БД нинг бошқа сабаби - коптокчалар капиллярлар эндотелиясининг манфий зарядларини йўқотиш ва коптокчалар филтрнинг ўтказувчанлигини оширишидир. БД нинг яна бир сабаби - коптокчалар гипертензия, бу ЮЕ ривожланишининг дастлабки босқичида аниқланиши ва буйрак гемодинамикасининг бузилиши билан боғлиқ. Натижада коптокчалар капиллярларда босимнинг ошиши эндотелий, коптокчалар базал мембрана ва подоцитларга механик шикаст етказиши, бу эса коптокчалар филтр ўтказувчанлигининг кўшимча ошишига олиб келади [4].

КФТ нинг пасайиши ва албумин (Ал) нинг пешоб билан чиқарилишининг кўпайиши ҳозирги вақтда кардиоренал континуумда салбий прогностнинг "буйрак" белгилари сифатида қабул қилинади [9, 39]. Шундай қилиб, клиницистларнинг эътибори биринчи навбатда буйракнинг коптокчалар аппарати шикастланишига қаратилган. Бироқ, сўнгги йилларда юрак-қон томир касалликларида патологик жараёнда иштирок этадиган

кўпинча коптокчалар аппаратлар олдида буйракнинг тубулоинтерстициал тўқималарининг ҳолатини баҳолашнинг аҳамияти ҳақида кўпроқ маълумотлар пайдо бўлди [1]. Маълумки, протеинурия сабаби нафақат оксилнинг коптокчалар филтрациясининг қучайиши, балки филтрланган оксилнинг найчалардаги реабсорбциясининг бузилиши ҳам бўлиши мумкин. Протеинурия бўлмаса, қандли диабет билан касалланган беморларнинг 75 фоизда қон зардобиди проксимал каналчалар чўтқаси чегараси эпителийсининг нефритоген фракциясининг антигенига антитаналар мавжудлиги ҳақида далиллар мавжуд [27].

Буйрак фаолиятини баҳолаш учун зардоб Кр, КФТ ни аниқлаш ва пешобда Ал ажралишини баҳолаш қўлланилади. Пешобда Алнинг чиқарилишини баҳолаш коптокчалар филтрлаш ҳолати ва буйрак капилляр эндотелиясининг дисфункцияси ҳақида фикр беради.

Зардоб креатинини. Зардоб қизил концентрациясини ўрганиш лаборатория тадқиқотининг мажбурий усули ҳисобланади. Бир қатор омилларга боғлиқлиги сабабли (1-жадвал), қон зардобиди Кр концентрациясини аниқлаш буйрак функциясини баҳолаш учун етарли эмас. Қон зардобиди қизил концентрация креатинининг ишлаб чиқарилиши, секрецияси ва буйракдан ташқари чиқарилишига боғлиқ.

Креатинин секрецияси. Кр коптокчаларларда эркин филтрланади, лекин проксимал каналчаларда ҳам ажралиб чиқади. Бинобарин, пешоб билан чиқарилган Кр миқдори филтрланган ва ажратилган Кр йиғиндисидир. Кр клиренси КФТни мунтазам равишда ошириб юборади. Соғлом одамларда бу ҳаддан ташқари баҳолаш ~ 10-40% ни ташкил қилади, аммо СБК билан касалланган беморларда юқорирок ва олдиндан айтиб бўлмайди. Кр секрецияси циметидин ва триметоприм каби баъзи кенг тарқалган дорилар томонидан ингибирланади.

Ингичка ичкадаги Кр нинг ҳаддан ташқари ажратилиши. Жиддий буйрак етишмовчилиги бўлган беморларда унинг буйракдан ташқари чиқарилиши туфайли кунлик умумий Кр нинг учдан икки қисмигача бўлиши мумкин. Оддий қон зардобиди Кр билан, айниқса қарияларда КФТда сезиларли тебранишлар мумкин. Ёш билан мушак вазни ва қон клиренси камаяди. Шу билан бирга, зардоб даражаси ўзгаришсиз қолади, бу буйрак функциясининг ўзгармаслигини аниқламайди. Шундай қилиб, қон зардобиди Кр даражасининг ошиши КФТ пасайишининг сезгир кўрсаткичи эмас. КФТ пасайган беморларнинг фақат 60% қон зардобиди юқори Кр аниқланади; Бошқача қилиб айтганда, КФТ пасайган шахсларнинг 40% маълум бир лаборатория учун нормал диапазонда зардоб Кр даражаларига эга.

Коптокчалар филтрация тезлиги ва Кр клиренси. Буйракларнинг функционал ҳолатини акс эттирувчи энг аниқ кўрсаткич КФТ ҳисобланади. КФТ эндоген (инулин) ва экзоген филтрлаш маркерлари ёрдамида, эндоген филтрлаш белгиларининг (Кр) клиренсидан ҳисобланган ёки эндоген маркерларнинг (Кр, цистатин С) зардоб даражасига асосланган формулалар ёрдамида ўлчаниши мумкин (2-жадвал).

1-жадвал

КФТни ўлчаш ва ҳисоблаш усуллари

№ т/р	Усуллар	Изоҳлар
1	Эндоген (инулин) ва экзоген филтрлаш белгиларидан фойдаланган ҳолда КФТ ни ўлчаш	Мураккаб
		Қиммат
		Эришиш қийин
		Ўзгарувчанлик 5–20%
2	Эндоген филтрлаш белгилари (Кр) клиренси асосида КФТ ни ҳисоблаш - Реберг-Тареев тести	Хатоларнинг юқори эҳтимоли
		Ҳозирги вақтда буйрак функциясини баҳолаш учун тавсия этилмайди
3	Эндоген маркерларнинг сарум даражасига асосланган формулалар ёрдамида КФТ ни ҳисоблаш (Кр, цистатин С)	Тавсия этилган, тасдиқланган

Бугунги кунга кадар КФТни ўрганиш учун аниқлик, фойдаланиш қулайлиги ва фойдаланиш қулайлиги нуктаи назаридан бенуксон бўлган усул йўқ. Буйрак фаолиятини баҳолашнинг энг аниқ усуллари - экзоген моддаларнинг клиренсига асосланган: инулин, 51Кр-ЭДТА (этилендимин-тетраацетик кислота), 99 мТсДТРА (диэтилентри-аминопентацетик кислота), 125I-йоталамат ёки йогексол. Улар КФТни ўлчаш учун "олтин стандарт" бўлиб қолмоқда, аммо техник мураккаблик ва меҳнат зичлиги, қонга бегона моддаларни киритиш зарурати ва юқори нарх улардан фойдаланишни чеклайди. Ҳозирги вақтда улар тадқиқотда, шунингдек, КФТни энг аниқ аниқлаш талаб қилинадиган клиник ҳолатларда, масалан, кимётерапия пайтида ёки потенциал тегишли донорда буйрак функциясини баҳолашда қўлланилади. КФТни ўрганиш учун радиоизотоп усуллари ўнг ва чап буйракларнинг функционал ҳолатини алоҳида баҳолашга имкон беради, бу бир томонлама зарарланган касалликлар, буйракларнинг айрим аномалиялари ва бошқалар учун муҳимдир. Экзоген моддалардан фойдаланган ҳолда КФТ тозалаш усуллари барча бошқа усулларнинг аниқлигини текшириш учун стандарт ҳисобланади [17].

КФТни клиренс усули билан баҳолаш

24 соатлик Реберг-Тареев тести, агар у камида 1000 мл бўлиши керак бўлган пешоб ҳажмини тўғри ва аниқ ўлчаган бўлса, юқори аниқлик билан тавсифланади. У ихтисослаштирилган касалхона ускунасида ишлатилиши мумкин.

Формулалардан фойдаланиш ноўрин бўлганда клиренс усули КФТни баҳолашнинг ягона мумкин бўлган усули бўлиб қоладиган ҳолатлар мавжуд: хомиладорлик, ностандарт тана ҳажми, оғир оксил-энергия етишмовчилиги, скелет мушаклари касалликлари, параплегия ва тетраплегия, вегетариан парҳез, тез ўзгарувчан буйрак функцияси. Агар буйрак функцияси бузилган беморларга нефротоксик дориларни буюриш керак бўлса, дори воситаларнинг хавфсиз дозасини аниқлаш учун буйракларнинг функционал ҳолатини аниқ баҳолаш керак бўлганда ва буйракни алмаштириш терапиясини бошлаш тўғрисида қарор қабул

қилганда, клиренс усулидаги КФТни аниқлашдан ҳам фойдаланиш керак.

Олинган маълумотларни ретроспектив таҳлил қилиш - 85 та назорат остида ўтказилган тадқиқотлар, шу жумладан турли хил келиб чиқадиган СБК билан касалланган 550 мингга яқин бемор, КФТ нинг тахминан 75 мл / дақиқа / 1,73 м² даражаси юрак ва қон томирларига зарар етказиш учун жуда муҳим эканлигини кўрсатди, зардобдаги ундан паст кўрсаткичи қон томирлар касалланиши ва ўлим даражаси ортиб бораётганини кўпайишини билдиради. Шу муносабат билан, беморларни СБК босқичлари бўйича табақалаш ва натижада СЮЕ билан касалланган беморларда умумий ва ЮЕ хавфини ошириш хавфини баҳолаш учун, шаклланган нефропатиянинг оғирлигини акс эттирувчи асосий кўрсаткич сифатида КФТни ҳисоблашнинг аниқлиги муҳим бўлади. Одатда, бу мақсадда Кокрофт–Гаулт, MDRD, СКD-EPI формулалари (модификацияланган MDRD формуласи) ишлатилади [23, 29]. Кокрофт–Гаулт формуласи (мл/дақиқа): $xКФТ = (140 - ёш, йил) \times \text{тана вазни (кг)} \times \text{эркаклар учун } 1,23 \text{ ёки аёллар учун } 1,05 \text{ қон креатинин (мкмол/л)}$

MDRD формуласи: $xКФТ = 186 \times (SCr)^{-1,154} \times (\text{ёши})^{-0,203} \times (0,742 \text{ аёллар учун})$, бу ерда $xКФТ$ - тахминий гломеруляр филтрация тезлиги (мл/мин/1,73 м²; SCr - зардоб креатинин (мг/дл); MDRD - буйрак касаллиги учун диетани ўзгартириш зардоб креатининини ммол/л дан мг/дл га айлантириш учун ммол/л қийматини 0,0113 га кўпайтириш керак.

Кокрофт–Гаулт формуласидан фойдаланган ҳолда ҳисоблаш кутилаётган КФТ 60 мл/дақиқа ёки ундан кўп учун мос келади; MDRD формуласи паст $xКФТ$ қийматлари учун мақбулроқдир. Педиатрик беморлар учун Schwartz формуласи кўпроқ қўлланилади: $\text{креатинин клиренси (мл/дақ)} = 0,0484 \times \text{бўйи (см)} \text{ ёки } 40 \text{ бўйи Қон Кр (мкмол/л)} \text{ Қон Кр (мкмол/л)}$.

Охириги пайтларда СКD-EPI формуласи (модификацияланган MDRD формуласи) КФТни ҳисоблаш учун ишлатилган, бу креатининдаги гендер фарқларини ҳисобга олади ва паст зардобдаги креатинин даражасида катта КФТ қийматларини беради [23].

2-жадвал

СКD-EPI формуласи, 2009 йил, 2011 йил модификацияланган

Ирки	Жинси	Зардобдаги креатинин, мг/100 мл	Формула
Оқ танли ва бошқалар	Аёл	≤0,7	$144 \times (0,993)^{\text{ёш} \times \text{Кр} / 0,7} - 0,328$
Оқ танли ва бошқалар	Аёл	>0,7	$144 \times (0,993)^{\text{ёш} \times \text{Кр} / 0,7} - 1,21$
Оқ танли ва бошқалар	Эркак	≤0,9	$141 \times (0,993)^{\text{ёш} \times \text{Кр} / 0,9} - 0,412$
Оқ танли ва бошқалар	Эркак	>0,9	$141 \times (0,993)^{\text{ёш} \times \text{Кр} / 0,9} - 1,21$
Осиёликлар	Аёл	≤0,7	$151 \times (0,993)^{\text{ёш} \times \text{Кр} / 0,7} - 0,328$
Осиёликлар	Аёл	>0,7	$151 \times (0,993)^{\text{ёш} \times \text{Кр} / 0,7} - 1,21$
Осиёликлар	Эркак	≤0,9	$149 \times (0,993)^{\text{ёш} \times \text{Кр} / 0,9} - 0,412$
Осиёликлар	Эркак	>0,9	$149 \times (0,993)^{\text{ёш} \times \text{Кр} / 0,9} - 1,21$

Ушбу формула буйрак функцияси нисбатан сақланиб қолган ва СЮЕда энг кўп учрайдиган СБК нинг эрта (2-3а) босқичларида КФТни баҳолаш учун афзалдир. 25 та йирик истиқболли тадқиқот натижалари таҳлилига кўра, СЮЕ билан касалланган 20754 бемор, СКD-EPI ва MDRD формуласи КФТ қийматини аниқроқ акс эттиради ва умумий ва ЮҚТХ ходисалари хавфини баҳолашга имкон беради.

Сўнги йилларда цистатин С буйракларнинг функционал ҳолатини ва юрак-қон томир хавфини баҳолаш учун муқобил маркер сифатида кўриб чиқилди, унинг даражаси Кр дан фарқли ўлароқ, мушак массасига боғлиқ эмас, бу эса КФТни сурункали буйрак касаллиги билан касалланган одамлар, жисмоний ривожланиши ностандарт кишилар, мушак массасининг

етишмовчилиги ёки ортиқча ривожланиши, болалар, кексалар, қандли диабет, семизлик, хомиладор аёлларда аниқроқ аниқлаш имконини беради. Қон зардобдаги цистатин С даражаси ўткир буйрак етишмовчилигида креатининга нисбатан анча динамик ўзгаради, бу эса ўткир буйрак шикастланишининг (ЎБШ) эрта ташхисида катта афзалликларни беради. Бироқ, ушбу тадқиқотнинг юқори нархи ҳозирги вақтда унинг кенг қўлланилишини чеклайди. Цистатин С (Ноек) асосида КФТни ҳисоблаш учун формулалар ишлаб чиқилган: $КФТ [мл/дақиқа/1,73 \text{ м}^2] = (80,35 / \text{цистатин С [мг/л]}) - 4,32$.

Албуминурия/протенурияни баҳолаш. Пешобда албумин ва умумий оксилнинг (барча оксил фракциялари, шу жумладан албумин) чиқарилишини баҳолашнинг сифат/ярим микдорий ва

микдорий усуллари мавжуд. Албомурия/протеинурияни сифатли баҳолаш тест чизиклари (курук кимё усули) ёрдамида амалга оширилади, бу унинг мавжудлиги, қулайлиги ва аниқлашнинг арзонлиги туфайли жозибадор. Бироқ, бу усул жуда катта хато билан тавсифланади. Албомурия микдорини аниқлаш учун иммунофермент, иммунотурбидиметрик ва радиоиммун усуллар қўлланилади. Пешобдаги умумий оксилни аниқлашнинг энг сезгир ва аниқ усуллари фотометриkdir (хусусан, пирогалолол кизил бўёқ ёрдамида).

СБК нинг дастлабки белгиларидан бири МАУ бўлиб, унинг асосий сабаби коптокчалар капиллярлар эндотелиясининг дисфункцияси бўлиб, у NYHA бўйича II–III синф СЮЕ билан касалланган беморларнинг кўпчилигида учрайди. Бу, айниқса, катта артериал томирлар ва томирлар, коронар томирлар, ўпка томирлари ва периферик микроваскуляр томирларнинг эндотелиал дисфункцияси билан бирга келадиган ишемик келиб чиқиши СЮЕ бўлган одамлар учун тўғри келади. Унинг шаклланишида етакчи ролни тизимли оксидловчи стресс, айланиб юрувчи яллиғланишга қарши цитокинлар таркибининг кўпайиши ўйнайди, бу эса коптокчалар капиллярлар эндотелиясининг манфий зарядларини йўқотишига ва коптокчалар филтрациясининг ўтказувчанлигини оширишга олиб келади. БД нинг яна бир сабаби - Коптокчалар гипертензия, бу БД ривожланишининг дастлабки босқичида

аниқланган ва буйрак гемодинамикасининг бузилиши билан боғлиқ. Натижада коптокчалар капиллярларда босимнинг ошиши эндотелий, коптокчалар базал мембрана ва подоцитларга механик шикаст етказди, бу эса коптокчалар филтрининг ўтказувчанлигининг кўшимча ошишига олиб келади [17, 27].

Кўплаб ишлар турли касалликларда б2-микроглобулин ва МАУ диагностик ролига бағишланган [27, 40]. б2-микроглобулиннинг энг катта диагностик қиймати нефрологияда исботланган. Ушбу маркер ёрдамида зарарни эрта аниқлаш ва локализация қилиш, филтрацияни танлаб баҳолаш, резорбция функцияси, коптокча ва найчаларнинг шикастланиш даражасини аниқлаш муҳим аҳамиятга эга бўлди. Адабиётларга кўра, МАУ диабетик нефропатиянинг эрта ташхиси учун ажралмас мезондир [27]. б2-микроглобулин сингари, МАУ артериал гипертензия генезисининг дифференциал диагностикаси мезонларидан бири сифатида ишлатилиши мумкин. Паст молекуляр оғирликдаги оксиллар даражасини аниқлаш билан бир қаторда, МАУ ни аниқлаш СБК нинг дастлабки белгисидир.

Замонавий халқаро тавсиялар КФТ қийматини (3-жадвал) ва албомурия даражасини (4-жадвал) ҳисобга олган ҳолда СБКни таснифлашни таклиф қилади, чунки КФТ ва пешоб билан албумин ажралиши мустақил диагностик ва прогностик аҳамиятга эга.

3-жадвал

Коптокчалар филтрация тезлиги бўйича СБК босқичларининг табақаланиши

КФТ бўйича СБК босқичлари, тафсифи ва чегаралари (мл/дақиқа/1,73 м ²)	Белгиланиши	Таснифи	КФТ даражаси
	C1	Юқори ёки оптимал	> 90
	C2	Бироз пасайган	60–89
	C3a	Ўртача пасайган	45–59
	C3b	Етарлича пасайган	30–44
	C4	Кескин пасайган	15–29
	C5	Терминал буйрак етишмовчилиги	< 15

4-жадвал

Альбомурия даражасига кўра СБК ни индексациялаш

Даражага кўра индексация кўрсаткич, баҳолаш усули	Оптимал ёки бироз кўтарилган (A1)	Юқори (A2)	Жуда юқори (A3)
Пешобдаги албумин			
КАА (мг/сут)	<30	30–300	>300
Ал/Кр пешоб (мг/г)	<30	30–300	>300
Ал/Кр пешоб (мг/ммоль)	<3	3–30	>30
Пешобдаги умумий оксил			
КАА (мг/сут)	<150	150-500	>500
Ум/Кр пешоб (мг/г)	<150	150-500	>500
Ум/Кр пешоб (мг/ммоль)	<15	15–50	>50

Қисқартмалар: КАА - кунлик албумин ажралиши, Ал/Кр - албумин/креатинин нисбати, КОА - суткалик оксил ажралиши, Ум/Кр - умумий оксил/креатинин нисбати.

КФТнинг пасайиши ва албуминнинг пешоб билан чиқарилишининг кўпайиши ҳозирги вақтда кардиоренал континуумда салбий прогнознинг "буйрак" белгилари сифатида қабул қилинган [1,14]. Шундай қилиб, клиницистларнинг эътибори биринчи навбатда буйракнинг коптокчалар аппарати шикастланишига қаратилган. Бироқ, сўнгги йилларда буйракларнинг тубулоинтерстициал тўқималари ва ҳолатини баҳолашнинг аҳамияти тўғрисида тобора кўпроқ маълумотлар пайдо бўлди.

Тадқиқотчилар юрак-қон томир касалликларида патологик жараёнда кўпинча коптокчалар аппаратлардан кўра эрта иштирок этади деб таъкидлайдилар [16]. Маълумки, протеинурия сабаби нафақат оксилнинг коптокчалар филтрациясининг кучайиши,

балки филтрланган оксилнинг найли реабсорбциясининг бузилиши ҳам бўлиши мумкин. Протеинурия бўлмаса, қандли диабет билан касалланган беморларнинг 75 фоизда қон зардободаги проксимал каналчалар чўтқаси чегараси эпителийсининг нефритоген фракцияси антигенига антитаналар мавжудлиги ҳақида далиллар мавжуд [30]. Шундай қилиб, буйракларнинг функционал ҳолати ва СЮЕ нинг турли даражадаги зўрайишлари ўртасидаги боғлиқлик масаласи тўлиқ аниқланмаган. Бундан ташқари, адабиётда турли касалликларда эрта буйраклар шикастланиш белгилари бўйича кўпроқ маълумотлар мавжуд. Сўнгги пайтларда нефропатияни аниқлаш учун буйрак найчалари шикастланишининг биомаркерлари қўлланилган [1].

Буйрак дисфункциясининг биомаркерлари. ЎБШ биомаркерларининг таснифи 5-жадвалда келтирилган. Нейтрофил желатиназа билан боғлиқ липокалин (NGAL/липокалин-2). NGAL

178 амин ЎБШ слотадан ташкил топган 25 кДа массали кичик молекуладир. NGAL молекулалари биологик суяқликларда асосан мономерлар шаклида бўлади, уларнинг фақат кичик бир қисми димерик ёки тримерик тузилишидир. Липокалин-2 дастлаб инсон нейтрофилларининг желатиназасида (матрица металлопротеиназа-9) топилган, бу унинг муқобил номини аниқлаган [30]. Кейинчалик, NGAL нинг бошқа инсон ҳужайраларида, хусусан, адипоцитларда, нафас олиш ва ҳужайра эпителийсида, гепатоцитларда, буйрак каналчаларида ва иммун ҳужайраларида намоён бўлиш қобилияти исботланган. NGAL нинг апоптоз жараёнларини бостириш, пролиферация ва эпителизация жараёнларини рағбатлантириш қобилияти ҳақида далиллар мавжуд, бу унинг цитопротектив хусусиятларига боғлиқ бўлиши мумкин. Бошқа томондан, NGAL ифодаси саратоннинг айрим турларида сезиларли даражада ошади ва салбий прогнознинг прогнози ҳисобланади. Бу таъсир унинг ММП-9 металлопротеиназа матрицаси билан боғланиши билан боғлиқ бўлиб, бу иккинчисининг базал мембраналар ва ҳужайрадан ташқари матрицага нисбатан фермент фаоллигини оширади ва ангиогенез, ўсимта инвазияси ва метастазнинг кучайишига олиб келади. Шундай қилиб, NGAL нинг инсон биологиясидаги роли жуда зиддиятли кўринади - организм учун фойдали ҳимоя таъсири билан бирга, бу молекула ҳам аниқ салбий хусусиятларга эга. NGAL дан буйрак шикастланишининг белгиси сифатида фойдаланиш биринчи марта 2003 йилда тақриф қилинган. Сичқонларда ишемик ЎБШ нинг экспериментал моделида транскриптомик профилни ўрганишда липокалин-2 гени мРНК ифодаси энг эрта ва энг юқори эканлиги кўрсатилди [16]. Кейинги протеомик тадқиқотлар буйрак тўқималарида, қон зардобда ва пешобда ишемик шикастланиш пайтида юқори NGAL даражасини аниқлади. Дастлаб, буйрақлар биологик суяқликларда молекула концентрациясини оширишнинг ягона манбаи деб таҳдиққа қилинган. Бирок, кейинчалик NGAL кинетикасининг экспериментал ва клиник тадқиқотлари иккита ҳовуз мавжудлигини кўрсатди. Биринчиси тизимли деб аталади ва қон зардобда NGAL концентрациясини аниқлайди. Буйрақлар шикастланганда, организмнинг барча тўқималарида модданинг синтези кучаяди, улар буйрак тўқимасини ҳимоя қилишнинг табиий механизмининг ишга туширишда иштираётганлар ва NGAL нинг цитопротектив хусусиятлари билан белгиланади. Қон зардобда NGAL концентрациясининг ошиши буйрақларнинг филтрация функциясининг пасайиши туфайли тўпланиши ва проксимал каналчаларда бу оксилнинг реабсорбциясининг кучайиши билан боғлиқ бўлиб, у мегалин воситачилигидаги эндоцитоз механизми орқали содир бўлади ва NGAL ни рециркуляциясини таъминлайди. Иккинчи ҳовуз пешоб ҳавзаси деб аталади ва зарар етказувчи омил таъсирида дистал каналчаларнинг найли эпителий ҳужайраларида синтезининг кўпайиши натижасида юзага келади [33]. NGAL ЎБШ нинг энг кўп ўрганилган биомаркеридир. Биринчи клиник тадқиқотлар педиатрик амалиётда кардиожаррохликдан кейинги беморларда ўтказилди. Ушбу маркернинг суний қон айланишини қўлаш билан кечадиган операциядан кейин ЎБШ ривожланишининг сезгир прогнозчиси сифатидаги роли исботланган. Қондаги NGAL концентрациясининг динамикасини таҳлил қилиш азотемия даражасининг кейинги ўсишининг оғирлиги, ЎБШ давомийлиги, ўлим даражаси ва касалхонага ётқириш давомийлиги бўйича прогноз қилиш имконини берди [27]. Қон зардобда ва пешобда NGAL концентрациясининг ошиши ҳам коронар ангиографиядан сўнг беморларда ЎБШ нинг сезгир белгилари бўлиб хизмат қилди. Кўпгина тадқиқотлар интенсив терапия бўлимларида ётқирилган беморларнинг гетерожен гуруҳларида ЎБШ ташхисида зардоб ва пешобда NGAL даражасини ўлчашнинг ҳақиқийлигини қўллаб-қувватлайди. Пешобдаги NGAL концентрацияси гемолитик-уремик синдроми бўлган болаларда ЎБШ нинг дастлабки белгиси ва травматик шок бўлган катталарда ЎБШ нинг прогнозчиси ҳисобланади. Бир қатор тадқиқотлар потенциал нефротоксик дориларни қабул қилган беморларда буйрак функциясини кузатишда NGAL дан фойдаланишни кўрсатди. Сепсис билан касалланган беморларда NGAL ҳатто ЎБШ бўлмаса ҳам ошиши

мумкин, бу, эҳтимол, юқумли жараёнга жавобан ўткир босқич кўрсаткичи сифатида намоён бўлиши билан боғлиқ. Трансплантологияда NGAL нинг трансплантация функциясининг кечикиши ва диализга бўлган эҳтиёжнинг прогнозчиси сифатидаги роли исботланган. 2009 йилда 8 мамлакатда 19 та тадқиқотдан 2538 нафар бемор иштирок этган мета-таҳлил натижасида қон ва пешобдаги NGAL даражаси ЎБШ учун эрта диагностика воситаси сифатида фойдаланиш мумкин ва у ҳақида юқори сезувчанлик (95%) ва ўзига хослик (95%) деган хулосага келинди, шунингдек, буйракни алмаштириш терапиясига бўлган эҳтиёжни башорат қилиш ва ўлимнинг нисбий хавфини баҳолаш қобилияти мавдужлиги аниқланди. Қондаги NGAL концентрациясининг катта эҳтимоллик билан прогноз қилиш имконини берадиган қийматлари 100-270 нг / мл оралиғида, катталар учун чегара даражаси 170 нг / мл ни, болалар - 100-135 нг / мл ни ташкил қилади [34].

KIM-1 (kidney injury molecule, буй рак шикастланиши молекуласи). KIM -1 молекуляр оғирлиги 90 кДа бўлган, ажраландиган ташқи доменга эга бўлган трансмембрана гликопротеин бўлиб, унинг концентрациясини пешобда аниқлаш мумкин [34]. Ушбу молекуланинг физиологик роли эпителий ҳужайралари шикастланганда регенератив жараёнларда иштирок этиши тахмин қилинади. KIM -1 нинг зарарланган проксимал найча ҳужайраларининг фагоцитози воситачилик қиладиган рецептор сифатидаги роли экспериментал равишда кўрсатилди. Бу физиологик шароитда буйрак тўқималарида деярли аниқланмаслиги исботланган, аммо буйрак турли хил зарар етказувчи омиллар таъсирига дучор бўлганда, KIM -1 экспрессиясининг сезиларли ўсиши найли эпителий ҳужайраларида содир бўлади. KIM -1 нинг нефротоксик воситаларни қўллаш натижасида келиб чиққан ЎБШ нинг сезгир ва ўзига хос белгиси сифатида роли аниқланди [32]. Клиник тадқиқотларда ушбу маркер ўткир найли некроз диагностикасида ЎБШ нинг бошқа патогенетик вариантлари билан солиштирганда энг муҳим бўлиб, ўлимнинг нисбий хавфи ва диализ терапиясига бўлган эҳтиёжнинг сезгир прогнозчиси бўлиб хизмат қилади, шу жумладан юрак жаррохлигидан сўнг диализдан кейинги беморларда [16]. Бирок, аксарият клиник тадқиқотлар ҳозирда бир марказли ва унчалик кўп эмас, бу ЎБШ ни эрта ташхислаш учун зарур бўлган KIM -1 нинг пешоб билан чиқарилиши учун чегара қийматларини белгилашга имкон бермайди.

Жигар ёғ кислоталарини боғловчи оксил (L-FABP, liver fatty acid binding protein) 15 кДа цитоплазматик оксил бўлиб, ёғ кислоталари алмашинуви кучайган тўқималарда ифодланади. У ҳужайра ичидаги ва ҳужайрадан ташқари бўшлиқлар ўртасида узоқ занжири ёғ кислоталарини ташшида иштирок этадиган, шунингдек, липофил махсулотларни боғлаш орқали оксидловчи стрессни тартибга солувчи, уларнинг ҳужайра мембраналарига зарарли таъсирини чеклайдиган ёғ кислоталари транспорт оксиллари оиласига киради. Инсон танасида бу молекула асосан жигарда синтезланади, аммо буйрақлар ва ингичка ичакларда оз миқдорда топилади. Оддий шароитларда L-FABP пешобда йўқ, чунки у коптокчаларда филтрлангандан сўнг проксимал каналчаларда тўлик сўрилади [14], бу эса агар улар шикастланган бўлса, ЎБШ ташхисини қўйиш имконини беради ва ҳайвонларда ишемик найчалар некрози моделида биринчи марта кўрсатилган.

Ушбу маркер кардиожаррохликдан кейин болаларда ЎБШ нинг сезгир прогнозчиси эканлигини исботлади. Септик шок туфайли ЎБШ билан касалланган беморларда L-FABP даражаси ошади ва ўлимнинг нисбий хавфини белгилайди [34]. Пешобдаги ушбу маркернинг концентрациясини ўрганиш реанимация бўлимларига ётқирилган беморларда ЎБШ нинг мақбул биомаркери сифатида гапиришга имкон берди (A ва C 0,95, PPV 100 %, ЯРУ 85 %).

Интерлейкин-18 аллиғланишга қарши цитокин бўлиб, туғма ва орттирилган иммунитетнинг реакцияларида иштирок этади. У кўп сонли ҳужайралар, жумладан макрофаглар, остеобластлар, буйрак ва ичак эпителиал ҳужайралари томонидан ишлаб чиқарилади [14]. Ушбу цитокиннинг ўзига хос ингибитори (антитана) ёрдамида экспериментал тадқиқотларда унинг ишемик ўткир найли некроз, ичак ишемияси, миокард ишемияси, мия

ишемияси ва артрит патогенезида роли исботланган. Кейинчалик, ишемик ўткир найли некрозга учраган сичқонларда ИЛ-18 нинг пешоб билан чиқарилишининг ортиши аниқланди, бу буйрак тўқимасида цитЎБШнинг экспрессиясининг ошиши билан бирга ИЛ-18 нинг мумкин бўлган ролини аниқлашга қаратилган клиник тадқиқотларнинг пайдо бўлишини олдиндан белгилаб берди. Одамларда ЎБШ эрта ташхислашда 18. Кардиожарроҳликдан сўнг беморларда қонда ИЛ-18 концентрациясининг ошиши ЎБШ эрта ривожланишининг ишончли белгиси бўлиб хизмат қилиши аниқланди. Реанимация бўлимидаги беморларда ўтказилган бир қатор тадқиқотлар, шунингдек, ИЛ-18 нинг ЎБШ эрта ташхислашда муҳимлигини кўрсатди. Адабиётда сепсис билан касалланган беморларда ИЛ-18 нинг пешоб билан чиқарилишининг кўпайиши ҳақида далиллар мавжуд [16]. Шу билан бирга, баъзи муаллифлар ЎБШ да ушбу маркернинг диагностик аҳамиятини шубҳа остига қўйишади.

ФУНКЦИОНАЛ МАРКЕРЛАР

Цистатин-С. Цистатин С - молекуляр оғирлиги 13 кДа бўлган 120 та аминокислотадан иборат полипептид занжири. Бу цистеин эндопептидазаларининг (протеазлар) ингибиторлари бўлган оксиллар оиласига тегишли. Цистеин протеазалари полипептидларнинг парчаланишини катализлайдиган хужайра ичидаги ферментлардир. Цистатин С лизосомал протеиназаларнинг ингибитори бўлиб, тананинг барча ядро хужайралари томонидан ишлаб чиқарилади, шунинг учун танани ўз оксиллари протеолизининг назоратсиз фаоллашувидан химоя қилади. Цистатин С хужайралардан қон оқимига тенг равишда киради ва унинг зардобдаги концентрацияси доимий даражада сақлайди [5]. Кичик молекуляр оғирлиги ва бошқа зардоб оксиллари учун паст яқинлик бу молекуланинг буйрак коптокчаларида эркин филтрлаш қобилиятини белгилайди; каналчаларга киради, у ерда у мегалин-кубулин воситачилигидаги эндоцитоз орқали қайта сўрилади ва кейин проксимал каналчаларнинг эпителиал хужайраларида тўлиқ метаболланади, бунинг натижасида цистатин С одатда пешоб билан минимал миқдорда чиқарилади [82]. Цистатин С нинг зардоб концентрацияси, креатининдан фарқли ўлароқ, овқатланиш, тана вазни, жинс ёки ёшга боғлиқ эмас [27]. Коптокчалар филтрация тезлигининг пасайиши билан тўпланиш даврининг йўқлиги цистатин С нинг зардоб концентрациясини ЎБШ белгиси сифатида ишлатиш имкониятини аниқлади, чунки у КФТ нинг жорий қийматларини энг аниқ акс эттиради. Ҳозирги вақтда цистатин С ёрдамида КФТни ҳисоблаш учун кўплаб формулалар таклиф қилинган [32]. Пешобдаги цистатин С концентрациясининг ортиши проксимал каналчаларда реабсорбция бузилганида содир бўлади, бу ўткир найли некрозда пешобда унинг даражасини баҳолашнинг клиник аҳамиятини белгилайди.

Цистатин С дан ЎБШ нинг дастлабки белгиси сифатида фойдаланиш имконияти бўйича биринчи клиник тадқиқотлар

қарама-қарши натижаларни кўрсатди. RIFLE мезонлари бўйича ЎБШ ривожланиш хавфи юқори бўлган 85 беморни ўрганишда зардобдаги цистатин С концентрациясининг ошиши Қр даражасининг 1-2 кунга ошишидан олдин содир бўлган [5]. Шунга ўхшаш маълумотлар интенсив терапия бўлимида турли хил ташхислар билан даволанган 318 беморни ўрганиш натижасида олинган. Юрак жарроҳлиги билан касалланган беморларда қон зардобдаги цистатин С ЎБШ нинг сезгир белгиси бўлиб, ўлимнинг нисбий хавфини баҳолаши ва буйракни алмаштириш терапияси зарурлигини тахмин қилиши мумкин эди. Пешобдаги цистатин С ЎБШ ташхиси билан интенсив терапия бўлимида ётган беморларда диализга бўлган эҳтиёжнинг прогностидир. ЎБШ нинг енгилроқ вариантларини ташхислашда пешобдаги цистатин С камроқ сезгир маркердир [27].

2011 йилги мета-таҳлил 19 та тадқиқот натижаларини таҳлил қилди, у 3336 беморни ўз ичига олади. Қийсий таҳлил натижаларига кўра, зардобдаги цистатин С концентрациясининг ортиши ЎБШ нинг яхши прогностиси (сезувчанлик 86%, ўзига ҳослик 82%), пешобдаги цистатин С қиймати эса ўртача диагностикага эга деган хулосага келди. 2012 йилда ушбу мета-таҳлил натижалари янги тадқиқотлар билан тўлдирилди, бунинг асосида муаллифлар цистатин С клиник мақсадларга тўлиқ мос келадиган ЎБШ нинг башоратчиси эмас, балки яхши маркери деган хулосага келишди [5]. Нефелометрия усулидан фойдаланганда қон зардобдаги цистатин С нинг нормал қийматлари эркаклар учун 0,56-0,98 мг / л, аёллар учун 0,52-0,90 мг / л ни ҳисобга олиш керак; пешобда - 0,03-0,18 мг / л жинсдаги фарқларсиз. ЎБШ билан касалланган беморларда цистатин С нинг диагностик аҳамиятини акс эттирувчи ўртача кўрсаткичлар 5-Жадвалда келтирилган.

Яқинда ўтказилган кўп марказли кузатув тадқиқотларида зардоб ва пешобдаги цистатин С ЎБШ диагностик белгиси сифатида паст сезгирлигини кўрсатди. 1150 нафар беморни камраб олган истиқболли кўп марказли тадқиқотда креатинин зардобдаги цистатин С билан солиштирилганда ЎБШ нинг сезгирроқ белгиси бўлган.

ЎБШ ташхисида цистатин С дан фойдаланганда қуйидаги чекловларни ёдда тутиш керак. Унинг зардоб концентрациясига чекиш, қалқонсимон без дисфункцияси, С-реактив оксилнинг юқори даражаси ва глюкокортикоид терапияси таъсир қилиши мумкинлиги исботланган. Сепсис билан касалланган беморларда ЎБШ ташхиси қўйилганда, пешобда цистатин С ни аниқлаш, шу жумладан ўлимни башорат қилиш учун афзалроқдир, чунки тизимли яллиғланиш туфайли молекуланинг зардоб концентрацияси ошади, бу нотўғри-ижобий натижаларга олиб келиши мумкин [91]. Шу билан бирга, NGAL каби цистатин С нинг пешоб билан чиқарилиши проксимал каналчаларда мегалин-кубулин воситачилигидаги эндоцитоз учун албумин билан рақобат туфайли протеинуриянинг оғирлигига боғлиқ [34].

5-жадвал

Ўткир буйрак шикастланишининг биомаркерларининг таснифи

Жойлашув таснифи	
1. Коптокча	Зардоб альбумини, цистатин С, альфа 1-микроглобулин, бета 2-микроглобулин ва бошқалар.
2. Проксимал найча	NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин С пешоб, IL-18 ва бошқалар.
3. Дистал найча	GST, NGAL
4. Йиғувчи най	калибиндин D28
5. Генле ҳалқаси	остеопонтин, NHE-3
II. Патолофизиологик таснифи	
1. Буйраклар функцияси биомаркерлари	Зардоб креатинини, цистатин С сыворотки ва бошқалар.
2. Оксидатив стресс биомаркерлари	8(A2a) -изопростан, 4-ОН-2-ноненал ва бошқалар.

3. Структурвий ва хужайравий шикастланиш биомаркерлари: – подоцитлар – тубулоинтерстиция – экзосомал транскрипция омиллари	подокаликсин, нефрин NGAL, KIM-1, L-FABP АТФ3
4. Иммуно жавоб маркерлари	иммуноглобулинлар, хемЎБШлар, комплемент компонентлари
5. Фиброз маркерлари	TGF- p1, CTGF, Big-H3, Collagen type IV
6. Апоптоз маркерлари	аннексин-5
III. Клиник таснифи	
1. ЎБШ ривожланиши хавф омили сифатидаги маркер	
2. ЎБШ скринингида қўлланиладиган маркер	
3. ЎБШ нинг патогенетик вариантга кўрсатувчи ташхисот маркери	
4. Жараён оғирлигини стратификацияловчи ташхисловчи биомаркер	
5. Предиктив аҳамияти юқори бўлган маркер	
6. Даволашга жавобни таснифловчи маркер	
IV. Ишчи тасниф	
1. ЎБШ да экспрессияси ортадиган оксиллар	NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18
2. Функционал маркерлар	Зардобдаги цистатин С
3. Пастмолекуляр оксиллар	Пешобдаги Цистатин С, альфа 1-микроглобулин, бета 2-микроглобулин
4. Хужайра ичи энзимлар	NAG, a-GST, p-GST, ГГТП, ИФ

Эслатма. NGAL - нейтрофил желатиназа билан боғлиқ липокалин; KIM-1- буйрак шикастланиши молекуласи; L-FABP - жигар ёғ кислоталарини боғловчи оксил; GST - глутатион трансфераза; NHE-3 – натрий-водород алмаштиргич 3; TGF-P1 - p1 ўсимта ўсиш омили; CTGF - бириктирувчи тўқима ўсиш омили; NAG - Н-ацетил-д-глюкозамидаза; ГГТП - гамма-глутамил транспептидаза; ИФ- ишқорий фосфатаза.

Найчали дисфункцияни тавсифловчи гиперферментурия клиник жиҳатдан аҳамиятли диабетик нефропатия билан касалланган беморларнинг 66-100 фоизда ва протеинуриясиз қандли диабет билан касалланган беморларнинг 15-65 фоизда учрайди [1]. Хайвонлар тажрибаси шуни кўрсатдики, найли бузилишлар коптоқчаларда ўзига хос ўзгаришларни аниқлашдан олдин аниқланади.

Қандли диабет, буйрак касаллиги, ревматоид артрит ва гипертензия (Кузмин, 2016) билан касалланган беморларда буйрак найчалари дисфункциясини эрта аниқлаш мақсадида аввал бир қатор тадқиқотчилар буйрак каналчаларининг функционал ҳолатини ферментурия билан баҳоладилар. Пешобда эпителиал найча хужайраларининг чўтка чегараси ферментлари - лейцин аминопептидаза (ЛАП) ва ишқорий фосфатаза (ИФ), шунингдек цитоплазматик ферментлар (лактат деиодрогеназа (ЛДГ), алдолаза, АЛТ, АСТ, лейцин аминопептидаза фаоллиги аниқланди [10]. Маълумки, найли эпителия шикастланганда, турли хужайра ичидаги локализацияга эга ферментлар пешобда доимий равишда чиқарилади. Шундай қилиб, лизосомотроф моддаларнинг кучайган реабсорбцияси гиперензимурия билан лизосомаларнинг экзоцитозига олиб келади. Тажриба шуни кўрсатдики, буйрак каналчаларининг эпителиал хужайраларида эндоцитоз жараёнларининг индукцияланган кучайиши туфайли лизосомаларнинг функционал фаоллиги ошади ва эпителия

хужайраларининг вакуолизацияси ва шишиши билан тавсифланган "осмотик нефропатия" пайдо бўлиши мумкин [34]. Шу билан бирга, лизосомалардан пешобда сезиларли миқдорда лизосомал фермент Н-ацетил-б-Д-глюкозаминидаза (НАГ) бўлиши мумкин. Тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, лизосомал ферментларнинг фаоллиги ошиши проксимал каналчаларнинг шикастланишига хосдир. Ферментурияга олиб келадиган яна бир механизм эпителия найча хужайраларининг чўтқаси чегарасига зарар етказиши мумкин, масалан, оксил макромолекулалари, ювиш воситалари ва у билан боғлиқ ферментларнинг чиқарилиши. Ушбу ферментлар гуруҳининг энг кўп ўрганилганлари ЛАП ва ИФ [16]. Энзимуриянинг муҳим механизми эпителия хужайраларининг некрози бўлиб, пешобда цитозолик, масалан, ЛДГ ва митохондриял ферментларнинг чиқарилишига олиб келади [14]. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, фермент тестларидан фойдаланиш буйрак найчалари дисфункциясини эрта ташхислаш учун истиқболли деб тахмин қилиш мумкин [11].

Юқоридаги белгиларнинг турли касалликларда муҳим диагностик ролига қарамай, сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйракларнинг функционал ҳолатини ўрганишга бағишланган ишлар жуда кам. Дори-дармонларни буюриш юрак-қон томир ва буйрак асоратлари ривожланиш хавфини камайтириши ва буйрак дисфункциясининг ривожланишини секинлаштириши мумкин. Даволаш пайтида буйракнинг субклиник дисфункциясининг давом этиши, хатто хавф омиллари, масалан, қон босими ва бошқа органларнинг шикастланишларининг регрессиясини назорат қилишдан кейин ҳам беморнинг прогностига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. буйрак функциясини баҳолаш профилактика ва терапевтик тадбирлар танлаш учун [17], шунингдек терапияни янада қаттиқ назорат қилиш муҳим аҳамиятга эга.

Список литературы/References/Iqtiboslar:

1. Бабинцева А.Г. Ферментурия, как маркер ренальной дисфункции у доношенных новорожденных детей с перинатальной патологией. Журнал Почки, 2016; 4 (18): 17–22.
2. Батюшин М.М., Врублевская Н.С., Терентьев В.П. Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности, осложнившейся развитием почечной дисфункции. Клиническая нефрология, 2010; 5: 41–44.

3. Беловол А.Н., Михайлова Ю.А., Петюнина О.В., Лапшина Л.А. Особенности кардиогемодинамики, изменений маркеров дисфункции почек и цитокиногенеза при хронической сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек. Украинский терапевтический журнал, 2012; 3–4: 20–25.
4. Белоглазова И.П., Могутова П.А., Потешкина Н.Г. Патогенетические основы кардиоренального синдрома. Тер архив, 2012; 9: 97–103.
5. Васильева М.П., Руденко Т.е., Кутырина И.М. и Соломахина Н.И. Цистатин С – новый маркер гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек. Терапевтический архив. 2015; 87(6): 17–22.
6. Ватулин Н.Т., Тарадин Г.Г., Колесников В.С., Тараторина А.А., Зинкович М.И. Кардиоренальный синдром в интенсивной терапии. Сердечная недостаточность, 2016; 17(1): 47–56.
7. Ефремова Е.В., Шутов А.М. Клинические особенности, качество жизни и прогноз больных с хроническим кардиоренальным синдромом. Нефрология, 2015; 19(2): 63–67.
8. Жантудуева А.И., Батюшин М.М., Уметов М.А. Дисфункция почек у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 2015; 1: 29–32.
9. Камилова У.К., Аликулов И.Т. Оценка показателей дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 2(13): 51–54.
10. Камилова У.К., Расулова З.Д., Ибабекова Ш.Р., Исмаилова Ж.А. Изучение параметров сердечно-сосудистого ремоделирования и функционального состояния почек при хронической сердечной недостаточности. Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2014. №3. – С. 88–91. (14.00.00, №17).
11. Камилова У.К., Расулова З.Д. Изучение сравнительно эффективности действия лозартана и лизиноприла на гломерулотубулярные маркеры дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Москва, 2015. №2. С.41–45. (14.00.00, №59).
12. Ковалева Ю.В., Кириченко А.А. Индекс резистентности почечных артерий – интегральный маркер почечной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью. Вестник рентгенологии и радиологии, 2012; 4: 15–20.
13. Кузьмин О.Б., Белянин В.В., Жежа В.В. Легкая дисфункция почек у больных сердечной недостаточностью: доклинические признаки и их прогностическое значение. Ж. Сердечная недостаточность, 2014; 15(2): 126–131.
14. Медведева Е.А., Шиляева Н.В., Исхаков Э.Н., Щукин Ю.В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. Российский кардиологический журнал 2017, 1(141): 136–141.
15. Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. Распространенность почечной дисфункции и ее влияние на прогноз у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность, 2017; 18(2): 87–93.
16. Мельник А.А. Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение. Почка, 2017; 1:2–14.
17. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Под ред. В.С. Моисеева, Н.А. Мухина. Российский кардиологический журнал, 2014; 8(112): 7-37.
18. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал, 2017; 1(141): 1–81. недостаточностью. Вестник рентгенологии и радиологии, 2012; 4: 15–20.
13. Кузьдакича О.Б., Белянин В.В., Жежа В.В. Легкая дисфункция почек у больных сердечной недостаточностью: доклинические признаки и их прогностическое значение. Ж. Сердечная недостаточность, 2014; 15(2): 126–131
14. Медведева Е.А., Шиляева Н.В., Исхаков Э.Н., Щукин Ю.В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. Российский кардиологический журнал 2017, 1(141): 136–141.
15. Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. Распространенность почечной дисфункции и ее влияние на прогноз у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность, 2017; 18(2): 87–93.
16. Мельник А.А. Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение. Почка, 2017; 1:2–14.
17. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Под ред. В.С. Моисеева, Н.А. Мухина. Российский кардиологический журнал, 2014; 8(112): 7-37.
18. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал, 2017; 1(141): 1–81.
19. Akbari A., Clase C.M., Acott P., Battistella M. et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for CKD Evaluation and Management. Am J Kidney Dis, 2015; 65(2): 177–205.
20. Carubelli V., Metra M., Lombardi C. et al. Renal dysfunction in acute heart failure: epidemiology, mechanisms and assessment. Heart Failure Reviews, 2012; 17(2): 271–282.
21. Damman K., Masson S., Hillege H. et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol Heart Fail, 2013; 1: 417–424.
22. Damman K., Paul R., Kalra H. Patophysiological mechanisms contributing to renal dysfunction in chronic heart failure. J of Renal Care, 2010; 36: 18–26.
23. Dienemann T., Fujii N., Orlandi P., Nessel L. et al. International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies (iNET-CKD): a global network of chronic kidney disease cohorts. BMC Nephrol, 2016; 17(1):121.
24. Erkilet G., Ozpeker C., Bothig D. et al. The biomarker plasma galectin-3 in advanced heart failure and survival with mechanical circulatory support devices. J Heart Lung Transplant. 2013; 32 (2):221–230.
25. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. European Heart Journal, 2016; 37 (27): 2129–2200.
26. Finlay A., McAlister M., Ezekowitz J. et al. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Investigators. Renal Dysfunction in Patients with Heart Failure with Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. Heart Failure, 2012; 5:309–314.
27. Gao Y., Chai Y. Diagnosing serum cystatin-C, β_2 -microglobulin and microalbuminuria in early impairment of renal function in patients with chronic heart failure. Journal of Tianjin Medical University, 2013; 4: 28–36.
28. Guazzi M., Gatto P., Giusti G., Pizzamiglio F., Previtali I., Vignati C., Arena R. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction. Int J Cardiol, 2013; 169(6): 379–384.
29. Inker L.A., Astor B.C., Fox C.H., Isakova T. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. Am J Kidney Dis, 2014; 63(5): 713–735.

30. Niizuma S., Iwanaga Y., Yahata T., Miyazaki S. Renocardiovascular Biomarkers: from the Perspective of Managing Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2017; 4:10.
31. Sarnak M.J. A patient with heart failure and worsening kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014; 9(10): 1790–1798.
32. Salgado J.V., Franka A.K., Cabral N.A., Lages J. et al. Cystatin C, kidney function, and cardiovascular risk factors in primary hypertension. // *Rev Assoc Med Bras.* 2013; 59(1):21–27.
33. Tan K., Sethi S.K. Biomarkers in cardiorenal syndromes. *Translational Research*, 2014; 164(2): 122–134.
34. Testani J.M., Wilson Tang W.H. Biomarkers of Acute Kidney Injury in Chronic Heart Failure. What Do the Signals Mean? *JACC: Heart Failure*, 2013; 1 (5):425–426.
35. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 26;22(17):9221. doi: 10.3390/ijms22179221.
36. Wiecek A. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res.* 2023 Sep 5;119(11):2017-2032. doi: 10.1093/cvr/cvad083.
37. Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, Geladari E. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(1):55-63. doi: 10.2174/1573403X14666180711124825.
38. Li X, Lindholm B. Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2022;53(10):730-739. doi: 10.1159/000528560.
39. Yi TW, Levin A. Sex, Gender, and Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2022 Mar;42(2):197-207. doi: 10.1016/j.semnephrol.2022.04.009.
40. Chen YJ, Chen CC, Er TK. Cardiac markers and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Adv Clin Chem.* 2023;115:63-80. doi: 10.1016/bs.acc.2023.03.001.