

23. Levitsky LL, Luria AH, Hayes FJ, Lin AE. Turner syndrome: update on biology and management across the life span// *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2015.-№22(1).- C.65–72.
24. Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E, Kjærgaard S, Petersen BL, Skakkebaek NE, Main KM, Juul A. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function—a retrospective longitudinal study // *J Clin Endocrinol Metab.*- 2012.- №97(8).-C.1540–9.
25. McDonough PG, Tho SPT. In: Gravholt CH, Bondy CA, editors. *Clinical implications of overt and cryptic Y mosaicism in individuals with dysgenetic gonads; Wellness for Girls and Women with Turner Syndrome Proceedings of the Consensus Conference.*; April 6–9, 2006.- Elsevier, 2006.- pp. 13–20
26. Nishi MY, Domenice S, Medeiros MA, Mendonca BB, Billerbeck AE. Detection of Y-specific sequences in 122 patients with Turner syndrome: nested PCR is not a reliable method // *Am J Med Genet.*- 2002.-№107.-C.299–305.
27. Ross JL, Roeltgen D, Zinn, AR. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome// *Horm. Res.*- 2006.-№65(1).-C.47-56. doi: 10.1159/000090698.
28. Ross JL, Zinn AR, McCauley E. Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome// *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.*- 2000.- N6(2).-P. 135-141
29. Russell LM, Strike P, Browne CE, Jacobs PA. X chromosome loss and ageing// *Cytogenet Genome Res.*- 2007.-N.116.-P.181–5.
30. Sybert VP, McCauley E. Turner’s syndrome. // *N Engl J Med.*- 2004.-N.-351.-P.1227–38.
31. Sybert VP, McCauley E. Turner’s syndrome.// *N Engl J Med.*- 2004.-N.351.-P.1227–38.
32. Sybert VP. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome.// *J Med Genet.*- 2002.-N.39.-P:217–20.
33. Tosson H, Rose SR, Gartner LA. Description of children with 45,X/46,XY karyotype. *Eur J Pediatr.* 2012;171(3):521–9.
34. Tuke MA, Ruth KS, Wood AR, Beaumont RN, Tyrrell J, Jones SE, Yaghootkar H, Turner CLS, Donohoe ME, Brooke AM, Collinson MN, Freathy RM, Weedon MN, Frayling TM, Murray A. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet Med.* 2019;21(4):877–86.
35. Wiktor AE, Van Dyke DL. Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients. *Am J Med Genet A.* 2005;138A:259–61.
36. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* 2010;12:52–5.
37. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Working group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for turner syndrome. *Genet Med.* 2010;12(1):52–5.

УДК: 616.12-06:616.61-08

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Гузал Муллабаева^{1, а}, Шохиста Мухамедова^{2, б}

¹ д.м.н., Республиканский научно-практический медицинский центр Кардиологии

² кардиолог, Республиканский научно-практический медицинский центр
Кардиологии

Ташкент, Узбекистан

^а guzal-m@inbox.ru, ^б shmuxamedova@gmail.com

SOME ASPECTS OF CARDIORENAL SYNDROME

Guzal Mullabayeva^{1, а}, Shokhista Mukhamedova^{2, б}

¹ Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific and Practical Medical Center of Cardiology

² cardiologist, Republican Scientific and Practical Medical Center of Cardiology

Tashkent, Uzbekistan

^a guzal-m@inbox.ru, ^b shmuxamedova@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Кардиоренальный синдром (КРС) который был описан впервые Робертом Брайтом в 1836г. как взаимосвязанное состояние между сердцем и почками до сих пор не изучен полностью. Хотя в течение последних десятилетий были опубликованы несколько научных работ, продемонстрировавших некоторые механизмы подразумевающие сердечно-почечной взаимосвязи, такие как, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, активация симпатической нервной системы и окислительного стресса и воспаление, данный обзор был направлен на углубленное описание этих механизмов с включением нескольких новых факторов КРС.

Ключевые слова: Кардиоренальный синдром, сердечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации, воспаление.

ANNOTATION

Cardiorenal syndrome (CRS) which described by Robert Bright in 1836 y as the interaction between heart and kidneys has not observed completely yet. Although, during last decades some scientific researches have shown a few mechanisms involved in the heart-kidney relationship, such as the renin-angiotensin-aldosterone system, activity of sympathetic nervous system and oxidative stress and inflammation, the present review intends to demonstrate them deeply with describing few new factors of CRS.

Keywords: Cardiorenal syndrome, heart failure, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, inflammation.

АННОТАЦИЯ

Роберт Брайт томонидан 1836й биринчи бора юрак ва буйраклар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик сифатида таърифланган кардиоренал синдроми (КРС) ҳақида ҳалигача тўлақонли маълумотлар мавжуд эмас. Охирги ўн йилликда ушбу синдром ривожланиш механизмларини кўрсатиб берувчи бир канча илмий маълумотлар чоп этилган ва ушбу мақолада КРС нинг умумлаштирувчи (ренин-ангиотензив альдостерон системаси, симпатик нерв системаси ва оксидловчи стресс фаоллашиши ва яллиғланиш) ва бир нечта янги омиллари ҳақида сўз боради.

Калит сўзлар: кардиоренал синдром, юрак етишмовчилиги, сурункали буйрак касаллиги, коптокчалар фильтрацияси тезлиги, яллиғланиш.

Кардиоренальный синдром (КРС), который был впервые описан в 1936г Робертом Брайтом, как взаимосвязь протеинурии с поражением сердца остается актуальной проблемой современной медицины. С тех пор были проведены множество научных исследований по изучению патофизиологии, гемодинамических нарушений, терапевтических подходов и клинических исходов КРС (1,2). Создавались научные направления и группы по углубленному изучению данной патологии. Так, первое официальное определение кардиоренального синдрома принадлежит Рабочей группе Национального Института Сердца, Легких и Крови (США) от 2004г, согласно которому КРС-состояние при котором из-за нарушений между сердцем и почками или другими компонентами кровеносной системы увеличивается объем циркулирующей крови, что приводит к усугублению хронической сердечной недостаточности. Современная классификация КРС была предложена рабочей группой: «Инициатива по обеспечению качества острого диализа» в 2008г, которая базировалась на орган (сердце или почки) который повреждался первоначально. Выделяют 5 типов КРС (Таблица 1) (3,4). Исходя из этой классификации у большинства больных с сердечной недостаточностью (СН) представляет собой кардиоренальный синдром 1 или 2 типа (5,6).

Таблица 1. КЛАССИФИКАЦИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Фенотип	Номенклатура	Описание	Клинические состояния
1 тип КРС	Острый кардиоренальный синдром	СН, приводящая к ОПН	Острое повреждение почек при ОКС, кардиогенный шок, ОСН
2 тип КРС	Хронический кардиоренальный синдром	ХСН приводящая к ХБП	ХСН
3 тип КРС	Острый ренокардиальный синдром	ОСН в результате ОПН	СН в результате ОПН, как результат задержки жидкости в организме, нарастание воспаления, метаболический дисбаланс при уремии
4 тип КРС	Хронический	ХБП приводящая	СН как ХБП-

	ренокардиальный синдром	к ХСН	ассоциированная кардиомиопатия
5 тип КРС	Вторичный кардиоренальный синдром	Системная патология с развитием сердечной и почечной патологии	Амилоидоз, сепсис, цирроз
СН-сердечная недостаточность, ХСН-хроническая сердечная недостаточность, ОКС-острый коронарный синдром, ХБП-хроническая болезнь почек, ОПН-острая почечная недостаточность,			

В течение последних десятилетий взаимосвязь кардиологии и нефрологии значительно укрепилась, что обусловлено общими факторами риска и патогенетическими механизмами заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы, интегрированной терапевтической стратегией нефро- и кардиопротекции. Количество пациентов с коморбидными кардиоваскулярными и ренальными поражениями имеет устойчивую тенденцию к росту во всем мире. Данной тенденции поспособствовало увеличение средней продолжительности жизни населения планеты, совершенствование диагностических методов исследования, широкое распространение «современных понятий» о кардиоренальном синдроме, углубленное изучение кардиоренального континуума.

Хронический кардиоренальный синдром — представляет собой развитие хронической болезни почек (ХБП) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне ИБС, АГ, кардиомиопатий, пороков сердца, сахарного диабета и др. По данным многоцентровых исследований у каждого второго больного с СД2 и у каждого пятого больного с АГ выявляется ХБП, при этом у большинства больных данная патология не диагностируется своевременно. «Двойная эпидемия» нашей эры является не только медико-социальной проблемой, которая встречается в основном у лиц трудоспособного возраста но и экономической проблемой, увеличивая затраты на лечение. Так по данным от 2021г Американского центра по контролю и профилактике заболеваний 15% или 35 млн. Взрослого населения США страдает хронической болезнью почек на лечение которой выделяется \$81 млрд/год (7). Исходя из чрезвычайной важности раннего выявления кардиоренального синдрома, актуальным и эффективным является мониторинг так называемых доклинических (субклинических) и донозологических проявлений кардиоренальных нарушений на этапе

факторов риска и первичная профилактика другого «уязвимого» органа, что требует тщательного изучения патофизиологических механизмов КРС (8).

Согласно данным литературы, вне зависимости от типа КРС, патофизиологический механизм составляют активация следующих компонентов: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатическая нервная система, воспаление и окислительный стресс (9-17). Все типы КРС имеют перекрестные наводки, и вышеуказанные механизмы могут переходить друг в друга, развиваться в едином патогенетическом круге (Рисунок 1) (18).

Рисунок 1

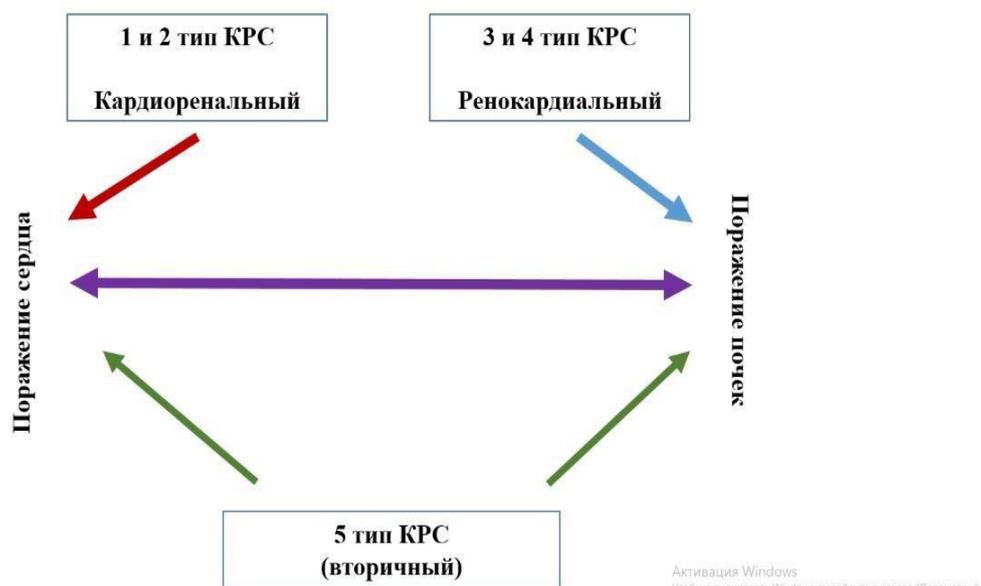


Рисунок 1. Схема описывает взаимосвязь и вовлеченность органа при пяти типах КРС. Красным обозначены КРС 1 и 2 тип, которые считаются кардиоренальными; первичное поражение происходит в сердце как острая декомпенсация сердечной недостаточности, который является 1 типом, и хроническая сердечная недостаточность - 2 тип. Голубая линия указывает КРС 3 и 4 типа, который считается ренокардиальным; первичное поражение локализуется в почках как острое повреждение почек (3 тип) и хроническая болезнь почек (4 тип). Зеленые линии обозначают КРС 5 типа, который считается вторичным, когда вторичное заболевание, такие как, сепсис или диабет повреждает функцию сердца и почек одновременно (18).

Роль РААС в патогенезе КРС

По литературным данным хорошо известны негативные эффекты РААС на сердечно-сосудистую систему и почки. Так, ангиотензин II (Анг II) увеличивает реабсорбцию натрия, способствует задержке воды и развитию отеочного синдрома, что увеличивает преднагрузку на сердце и усугубляет его дисфункцию. Кроме того, Анг II вызывает апоптоз кардиомиоцитов и способствует гипертрофии и ремоделированию сердца (19-21). Также Анг II приводит к коронарной и ренальной вазоконстрикции, причем сужение выносящих почечных артериол превалирует над сужением приносящих, поэтому на ранних стадиях ХСН, несмотря на снижение почечного кровотока сохраняются нормальные значения СКФ (22-26). В то же время компенсаторная гиперфльтрация может повредить клубочки почек, способствовать снижению гидростатического и повышению онкотического давления, что в свою очередь приводит к прогрессированию дисфункции миокарда, снижению сердечного выброса и фракции выброса. В итоге ухудшается почечный кровоток, снижается СКФ, развивается альбуминурия и протеинурия. Также в нескольких исследованиях доказан непосредственный негативный эффект Анг II на сосудистый эндотелий, включающий ингибирование NO-синтазы, повышение провоспалительных цитокинов, как α -фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина-1 и -6 (27). Эти патогенетические изменения подтвердили Casas и др. в своем исследовании, где отметили повышение С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-1 β в крови у больных страдающих ХСН и ХБП (28), что объясняет роль РААС в запуске провоспалительных медиаторов приводящих к гломеруло- и кардиосклерозу. Альдостерон, как звено РАСС, также способствует задержке натрия и воды, усугубляет отеочный синдром, стимулирует разрастание соединительной ткани как в сердце, так и в почках (29).

Роль симпатической нервной системы в патогенезе КРС

Активация симпатической нервной системы у больных с КРС обусловлено повышенным высвобождением норэпинефрина, который имеет место в повышении риска ССЗ и внезапной смерти у больных с тяжелой ХБП (30). Активация α -адренорецепторов в базальной мембране проксимальных канальцев почек приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды, Кроме того активация СНС, а именно β_1 -адренорецепторов в клетках юстагломерулярного аппарата увеличивает высвобождение ренина, нарушает баланс между вазорелаксацией и вазоспазмом (31). Данный патогенетический механизм был подтвержден в экспериментальных работах Gueden и др. и Viera-Roche и др. (32.33).

Роль воспаления и окислительного стресса при КРС

Наряду с вышеописанными механизмами патогена КРС, основными звеньями, участвующими в развитии и прогрессировании поражения почек при ХСН являются воспаление и окислительный стресс (34-36). В литературе описываются 2 пути поступления сигнала воспаления: путем воздействия на толл-подобные рецепторы (TLR 2/4) через повреждение-ассоциированными молекулярными паттернами и путем разрушения лизосом, где в обоих случаях образуется интерлейкин-1 β (37). При ХСН экспрессия TLR4 рецепторов кардиомиоцитов увеличивается, что в итоге приводит к двум последствиям: в острой фазе ишемии это является цитопротективной и способствует эффективному функционированию кардиомиоцитов, тогда как, хроническая (длительная) активация TLR4 приводит к дисфункции ЛЖ (38). Разрушение лизосом клеток канальцев почек в свою очередь ведет к активации фибробластов, синтезу внеклеточного матрикса и развитию интерстициального фиброза и нефросклероза, которые являются морфологическим субстратом почечной недостаточности (39).

Неблагоприятное воздействие окислительного стресса заключается в нарушении клеточного гомеостаза как в сердечных, так и почечных клетках, что в конечном счете приводит к их гибели (40, 41). В следствии сверх экспрессии NADPH-оксидазы образуется супер оксидный анион (O_2^-), который запускает проапоптотический каскад в клетках проксимальных канальцев (42-46). Choi и соав. обнаружили схожий механизм перекисного окисления липидов через малондиальдегид (MDA), который сопровождался апоптозом клеток канальцев почек (47). Также митохондриальный и цитозольный окислительный стресс играют роль в ремоделировании левого желудочка, так же как протеинкиназа C при диабетическом сердца (48).

Окислительный стресс и воспаление могут способствовать развитию структурных повреждений почек и сердца, хотя прямых доказательств этого механизма в настоящее время не достаточно (49-52). Есть данные исследования проведенного у 11 пациентов с ОСН с развитием ОПН продемонстрировало значимое повышение маркеров окислительного стресса в циркулирующей крови (53), что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Роль уремии при КРС

Уремические токсины, как цистатин С, мочевины, креатинин, мочевая кислота и неорганический фосфор являются самыми распространенными метаболитами при КРС и составляют нетрадиционные механизмы его

развития. Из данных маркеров креатинин и мочевина вызывают контрактильное повреждение кардиомиоцитов и увеличивают потребность в кислороде (54). Мочевая кислота также имеет корреляционную связь с сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и гипертензией (55). Также имеются данные о взаимосвязи уровня мочевой кислоты с активацией РААС, эндотелиальной дисфункцией, воспалением и окислительным стрессом (56). В том числе некоторые исследования подтвердили прогрессирование ХБП у больных с сахарным диабетом 2 типа, АГ и гиперурикемией. Также имеются несколько работ показавшие негативный эффект гиперфосфатемии у больных с ХБП на сердечно-сосудистую кальцификацию (57), где смертность от сердечно-сосудистых причин и кальцификация периферических артерий имела прямую корреляционную связь с уровнем фосфора крови (58, 59).

Согласно Brunet и соав. уремия индуцирует сосудистую дисфункцию в основном из-за следующих 4 аспектов: **прогрессирование атеросклероза, прогрессирование артериальной жесткости, кальцификация сосудов, гипертрофия интимы** (60). Так, доказано что чем выше концентрация цистатина С в сыворотке крови, тем ниже она в артериях и тем чаще наблюдаются неблагоприятные кардиоваскулярные исходы. Так как, ингибирую активность протеиназ, цистатин С замедляет деградацию внеклеточного матрикса и ремоделировании миокарда ЛЖ (61, 62). Концентрация цистатина С сильно коррелирует с воспалительными маркерами, фибриногеном, альбумином, D- димером, антитромбином III (63, 64). Также есть работы показавшие цистатина С как независимого предиктора смертности, трансплантации сердца и госпитализацией по поводу ХСН (65).

В большинстве случаев пациенты с КРС имеют схожие клинические симптомы, такие как гиперкалиемия, артериальная гипертензия, повышение почечных маркеров (креатинина, цистатина С) и резистентность к диуретической терапии (66). Так например, в регистре ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) который проводился в США среди 118645 пациентов только у 9% функция почек была сохранна, тогда как 71% имели в той или иной степени выраженную почечную дисфункцию (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–89 mL/min/1.73 m²) и у 20% была выявлена тяжелая почечная недостаточность (67). Данное исследование подтверждает что для ранней диагностики КРС необходима командная работа высококвалифицированных специалистов и современные методы диагностики.

Таким образом, кардиоренальный синдром является закономерной и неотъемлемой частью кардиоренального континуума, который увеличивает затраты на лечение и ухудшает прогноз и качество жизни больных с ХСН, связи с чем необходимо своевременно диагностировать наличие КРС и учитывать это при ведении пациентов с ХСН. Учитывая скудность клинических исследований, остается актуальным дальнейшее изучение методов профилактики развития и предотвращения прогрессирования почек у больных с ХСН, на которое должны быть направлены усилия мультидисциплинарной команды и современные методы диагностики.

Литература/References

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. *Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
2. Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. *Cardio-renal syndromes: report from the Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur Heart J* 2010;31:703-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>
3. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P. *Cardio-renal syndromes: report from the Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur Heart J.* 2010; 31:703–711. [CrossrefMedlineGoogle Scholar](#)
4. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. *Cardiorenal syndrome J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:1527–1539. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051 [CrossrefMedlineGoogle Scholar](#)
5. Резник Е.В. Почки как орган-мишень при хронической сердечной недостаточности. *Lamber.* 2011, 188с. Reznik E. V. *Kidneys as a target organ for chronic heart failure. Lamber.* 2011, 188p.
6. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы). *Нефрология и диализ.* 2010; 12(1): 13-24. Reznik E.V., Gendlin G.E., Guschina V.M. *Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure (Literature review). Nephrology and dialysis.* 2010; 12(1): 13-24 [In Russian].
7. <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/CKD-national-facts.html>
8. Искендеров Б.Г. «Кардиоренальный синдром у кардиологических больных» Монография (2014г). УДК 616.132.2–89:86-06 ББК 54.1.
9. Арутюнов, Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН. *Журнал сердечная недостаточность.* 2008; 9(5): 234-249. Arutyunov G.P. *Pathophysiological processes in the kidneys in patients with CHF. Journal of heart failure.* 2008; 9(5): 234-249 [In Russian].
10. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Дисфункция почек у больных с хронической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика и лечение. *Журнал Сердечная недостаточность.* 2005; 6(6): 45-50. Reznik E.V., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. *Renal dysfunction in patients with chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis and treatment. Journal of Heart Failure.* 2005; 6(6): 45-50 [In Russian].
11. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Резник Е.В. Основные направления в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: руководство для врачей терапевтов,

- врачей общей практики. Москва: Миклош. 2008; 137-149. Storozhakov G.I., Gendlin G.E., Reznik E.V. *The main directions in the treatment of patients with chronic heart failure: a guide for general practitioners, general practitioners.* Moscow: Miklos. 2008; 137-149 [In Russian]
12. Терещенко С.Н. Современные аспекты кардиоренального синдрома. *Журнал Сердечная недостаточность.* 2008; 9(5): 226- 230. Tereshchenko S.N. *Modern aspects of cardiorenal syndrome.* *Journal of Heart Failure.* 2008; 9(5): 226-230 [In Russian].
 13. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. *Сердце.* 2002; 1(5): 251-256. Tereshchenko S.N., Demidova I.V. *Renal Function in Chronic Heart Failure in Patients of Elderly and Elderly Age.* *Heart.* 2002; 1(5): 251- 256 [In Russian]
 14. Bongartz L.G., Braam B., Gaillard C.A. et al. *Target organ cross talk in cardiorenal syndrome: animal models.* *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 303 (9): F1253-63.
 15. Cruz D.N., Schmidt-Ott K.M., Vescovo G. et al. *Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI).* *Contrib Nephrol.* 2013; 182: 117-36.
 16. Delles C., Schmieder R.E. *The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment.* *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 38 (1): 99-107.
 17. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. *The interaction between heart failure, renal failure and anemia — the cardio-renal anemia syndrome.* *Blood Purif.* 2004; 22 (3): 277- 84.
 18. Carolina Victoria Cruz Junho et al. *Heart Failure Reviews* <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10218-w>
 19. Carneiro-Ramos MS, Diniz GP, Nadu AP et al (2010) *Blockage of angiotensin II type 2 receptor prevents thyroxine-mediated cardiac hypertrophy by blocking Akt activation.* *Basic Res Cardiol* 105:325–335. <https://doi.org/10.1007/s00395-010-0089-0>
 20. Diniz GP, Carneiro-Ramos MS, Barreto-Chaves MLM (2009) *Angiotensin type 1 receptor mediates thyroid hormone-induced cardiomyocyte hypertrophy through the Akt/GSK-3 β /mTOR signaling pathway.* *Basic Res Cardiol* 104:653–667. <https://doi.org/10.1007/s00395-009-0043-1>
 21. Vignier N, Le Corvoisier P, Blard C et al (2014) *AT1 blockade abolishes left ventricular hypertrophy in heterozygous cMyBP-C null mice: role of FHL1.* *Fundam Clin Pharmacol* 28:249–256. <https://doi.org/10.1111/fcp.12031>
 22. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F. et al. *Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population.* *Circulation.* 2002; 106 (14): 1777-82.
 23. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J. et al. *Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure.* *Circulation.* 2000; 102 (2): 203-10.
 24. Hillege H.L., Janssen W.M., Bak A.A. et al. *Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity.* *J Intern Med.* 2001; 249 (6): 519-26.
 25. Makaritsis K.P., Liakopoulos V., Leivaditis K. et al. *Adaptation of renal function in heart failure.* *Ren Fail.* 2006; 28 (7): 527-35.
 26. Schrier R.W., Abraham W.T. *Hormones and hemodynamics in heart failure.* *N Engl J Med.* 1999; 341 (8): 577-85.
 27. Mohammadi M, Najaf H, Mohamadi Yarijani Z et al (2020) *Protective effect of piperine in ischemia-reperfusion induced acute kidney injury through inhibition of inflammation and oxidative stress.* *J Tradit Complement Med* 10:570–576. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.07.002>

28. Casas A, Mallén A, Blasco-Lucas A et al (2020) Chronic kidney disease-associated inflammation increases the risks of acute kidney injury and mortality after cardiac surgery. *Int J Mol Sci* 21:9689. <https://doi.org/10.3390/ijms21249689>
29. Remuzzi G., Cattaneo D., Perico N. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19 (8): 1459-62.
30. Park J (2012) Cardiovascular risk in chronic kidney disease: role of the sympathetic nervous system. *Cardiol Res Pract* 2012:1–8. <https://doi.org/10.1155/2012/319432>
31. Ramchandra R, Xing DT, Matear M et al (2019) Neurohumoral interactions contributing to renal vasoconstriction and decreased Heart Failure Reviews 1 3 renal blood flow in heart failure. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 317:R386–R396. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00026.2019>
32. Gueguen C, Jackson KL, Marques FZ et al (2019) Renal nerves contribute to hypertension in Schlager BPH/2J mice. *Hypertens Res* 42:306–318. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0147-9>
33. Vieira-Rocha MS, Rodríguez-Rodríguez P, Sousa JB et al (2019) Vascular angiotensin AT1 receptor neuromodulation in fetal programming of hypertension. *Vascul Pharmacol* 117:27–34. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.003>
34. Alarcon MML, Trentin-Sonoda M, Panico K et al (2019) Cardiac arrhythmias after renal I/R depend on IL-1 β . *J Mol Cell Cardiol* 131:101–111. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.04.025>
35. Hatamizadeh P., Fonarow G.C., Budoff M.J. et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9 (2): 99-111.
36. Heymes C., Bendall J.K., Ratajczak P. et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (12): 2164-71.
37. Jo E-K, Kim JK, Shin D-M, Sasakawa C (2016) Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol* 13:148–159. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.95>
38. Ayoub KF, Pothineni NVK, Rutland J et al (2017) Immunity, inflammation, and oxidative stress in heart failure: emerging molecular targets. *Cardiovasc Drugs Ther* 31:593–608. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6752-z>
39. Raina R, Nair N, Chakraborty R et al (2020) An update on the pathophysiology and treatment of cardiorenal syndrome. *Cardiol Res* 11:76–88. <https://doi.org/10.14740/cr955>
40. Pruchniak MP, Arażna M, Demkc U (2016) Biochemistry of oxidative stress. *Advances in experimental medicine and biology.* Springer, New York LLC, pp 9–19
41. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J (2015) The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol* 71:40–56
42. Connick M., Ishani A. Renal biomarkers of kidney injury in cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Rep.* 2011; 8 (2): 99-105
43. Amraei R, Rahimi N (2020) COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial dysfunction. *Cells* 9:1652. <https://doi.org/10.3390/cells9071652>
44. Alarcon MML, Trentin-Sonoda M, Panico K et al (2019) Cardiac arrhythmias after renal I/R depend on IL-1 β . *J Mol Cell Cardiol* 131:101–111. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.04.025>
45. Entin-Mer M., Ben-Shoshan J., Maysel-Auslender S. et al. Accelerated renal fibrosis in cardiorenal syndrome is associated with long-term increase in urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels. *Am J Nephrol.* 2012; 36 (2): 190-200.
46. Ezekowitz J., McAlister F.A., Humphries K.H. et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44 (8): 1 587-92.
47. Choi EK, Jung H, Kwak KH et al (2017) Inhibition of oxidative stress in renal ischemia-reperfusion injury. *Anesth Analg* 124:204–213. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001565>

48. Liu Y, Lei S, Gao X et al (2012) PKC β inhibition with ruboxistaurin reduces oxidative stress and attenuates left ventricular hypertrophy and dysfunction in rats with streptozotocin- induced diabetes. *Clin Sci* 122:161–173. <https://doi.org/10.1042/CS20110176>
49. Cruz D.N., Gaiao S., Maisel A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin a s a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50 (9): 1533-45.
50. Entin-Me er M., Ben-Shoshan J., Maysel-Auslender S. et al. Accelerated renal fibrosis in cardiorenal syndrome is associated with long-term increase in urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels. *Am J Nephrol*. 2012; 36 (2): 190-200.
51. Lekawanvijit S., Kompa A.R., Zhang Y. et al. Myocardial infarction impairs renal function, induces renal interstitial fibrosis, and increases renal KIM-1 expression: implications for cardiorenal syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302 (9): H1884-93.
52. Lu J., Wang X., Wang W. et al. Abrogation of lectin-like oxidized LDL receptor-1 attenuates acute myocardial ischemia-induced renal dysfunction by modulating systemic and local inflammation. *Kidney Int*. 2012; 82 (4): 436-44.
53. Boaz M, Smetana S, Weinstein T et al (2000) Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 356:1213–1218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02783-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02783-5)
54. Lekawanvijit S, Krum H (2015) Cardiorenal syndrome: role of protein-bound uremic toxins. *J Ren Nutr* 25:149–154. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.10.009>
55. Tamariz L, Hernandez F, Bush A et al (2014) Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 11:1102–1108. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.003>
56. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A (2013) Uric acid key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *CardioRenal Med* 3:208–220. <https://doi.org/10.1159/000355405>
57. Vieira-Rocha MS, Rodríguez-Rodríguez P, Sousa JB et al (2019) Vascular angiotensin AT1 receptor neuromodulation in fetal programming of hypertension. *Vascul Pharmacol* 117:27–34. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.003>
58. Dhingra R, Gona P, Benjamin EJ et al (2010) Relations of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail* 12:812–818. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq106>
59. Cancela AL, Santos RD, Titan SM et al (2012) Phosphorus is associated with coronary artery disease in patients with preserved renal function. *PLoS ONE* 7:e36883. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036883>
60. Brunet P, Gondouin B, Duval-Sabatier A et al (2011) Does uremia cause vascular dysfunction? *Kidney Blood Press Res* 34:284–290. <https://doi.org/10.1159/000327131>
61. Liu J., Sukhova G. K., Sun J. S., Xu W. H. et al. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2004. Vol. 24. N 8. P. 1359–1366
62. Lutgens S. P., Cleutjens K. B., Daemen M. J., Heeneman S. Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease // *FASEB J*. 2007. Vol. 21. N 12. P. 3029–3041
63. Lassus J. P., Harjola V. P., Peuhkurinen K., Sund R. et al. Cystatin C, NT-proBNP, and inflammatory markers in acute heart failure: insights into the cardiorenal syndrome // *Biomarkers*. 2011. Vol. 16. N 4. P. 302–310.
64. Muslimovic A., Tulumovic D., Hasanspahic S., Hamzic-Mehmedbasic A. et al. Serum cystatin C — marker of inflammation and cardiovascular morbidity in Chronic Kidney Disease Stages 1–4 // *Mater Sociomed*. 2015. Vol. 27. N 2. P. 75–78.
65. Gu F. F., Lü S. Z., Chen Y. D., Zhou Y. J. et al. Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an in vivo study using intravascular ultrasound // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2009. Vol. 122. N 23. P. 2820–2826

66. Croda-Todd M. T., Soto-Montano X. J., Hernández-Cancino P. A., Juárez-Aguilar E. Adult cystatin C reference intervals determined by nephelometric immunoassay // *Clin. Biochem.* 2007. Vol. 40. N 13–14. P. 1084–1087.
67. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care (2 ed.)* Edited by Marco Tubaro, Pascal Vranckx, Susanna Price, and Christiaan Vrints. DOI: 10.1093/med/9780199687039.001.0001

УДК: 616.5-002-02-092-07-08

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Абдусаматова Д.Б., Ташкенбаева У.А., Нурматова И.Б.

Ташкентская Медицинская Академия.

Республиканская кожно-венерологическая клиническая больница.

<mailto:abdusamatovadiloram1@gmail.com>

FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS AND MODERN APPROACHES TO THERAPY

Abdusamatova D.B. , Tashkenbaeva U.A., Nurmatova I.B.

Tashkent Medical Academy. Republican Dermatovenerological Clinical Hospital.

<mailto:abdusamatovadiloram1@gmail.com>

АТОПИК ДЕРМАТИТ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ТЕРАПИЯГА ЗАМОНАВИЙ YONDASHUVLAR

Abdusamatova D.B., Tashkenbayeva U.A., Nurmatova I.B.

Toshkent tibbiyot akademiyasi. Respublika teri-venerologik klinik shifoxonasi.

<mailto:abdusamatovadiloram1@gmail.com>

АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день атопический дерматит является достаточно распространённым заболеванием. Зачастую кожный процесс тяжело поддается лечению, что связано с патогенетическим механизмом разного генеза, который изучается по сей день. В статье представлены данные о современных видах терапии, связанные с патогенезом, в частности иммунопатогенезом.