

Ефремова Е. В.¹, Шутлов А. М.¹, Макеева Е. Р.¹, Мензоров М. В.¹, Сакаева Э. Р.¹, Страхов А. А.²

¹ – ФГБОУ ВПО «УлГУ», 432017, Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,

² – ФГБУ «Федеральный медицинский центр Росимущества», 107078, Москва, ул. Каланчевская, д. 31

ФАКТОР, ИНДУЦИРУЕМЫЙ ГИПОКСИЕЙ-1 (HIF-1), КАК БИОМАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ключевые слова: острое повреждение почек; хроническая болезнь почек;
декомпенсация сердечной недостаточности; эритропоэтин; фактор, индуцируемый гипоксией -1

Ссылка для цитирования: Ефремова Е. В., Шутлов А. М., Макеева Е. Р., Мензоров М. В., Сакаева Э. Р., Страхов А. А.
Фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркер острого повреждения почек у больных
с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2019;59(2S):25–30

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Снижение функции почек негативно сказывается на ближайшем и отдаленном прогнозе больных ХСН. Между тем вопросы ранней диагностики и прогнозирования острого повреждения почек (ОПП) изучены недостаточно. **Цель.** Изучение фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркера для ранней диагностики ОПП и определения прогноза у больных с острой декомпенсацией ХСН (ОДХСН). **Материалы и методы.** Обследовано 84 больных, госпитализированных с ОДХСН (18 женщин, средний возраст 61,4±7,1 лет). ОДХСН диагностировали в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН ОССН, РКО (2016). ОПП диагностировали согласно критериям KDIGO (2012). Были оценены уровни HIF-1, N-концевого пропептида натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP), эритропоэтина в сыворотке крови. Срок наблюдения за больными составил 12 месяцев. **Результаты.** ОПП диагностировано у 27 (32,1%) больных. Уровень HIF-1 составил 1,27±0,63 нг/мл, NT-proBNP – 2469,6 (интерквартильный размах 1312,2; 3300,0) пг/мл, эритропоэтина – 56,0 мМЕ/мл (интерквартильный размах 13,2; 68,1). Не обнаружено связи между уровнем HIF-1 и скоростью клубочковой фильтрации, уровнями NT-proBNP, эритропоэтина. Различий в содержании биомаркеров у больных с и без ОПП не было, однако HIF-1 в группе умерших пациентов был выше по сравнению с группой выживших больных (1,64±0,9 и 1,17±0,44 нг/мл, p=0,004), чего не отмечалось для NT-proBNP и эритропоэтина. **Заключение.** ОПП наблюдается у каждого третьего больного с ОДХСН. HIF-1 при ОДХСН не связан с функциональным состоянием почек, однако прослеживается связь между уровнем HIF-1 и прогнозом больных с ХСН.

Efremova E. V.¹, Shutov A. M.¹, Makeeva E. R.¹, Menzorov M. V.¹, Sakaeva E. R.¹, Strakhov A. A.²

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution, Ulyanovsk State University, Ljva Tolstogo 42, Ulyanovsk 432017

² – Federal Medical Center of the Federal Property Management Agency, Kalanchevskaya st. 31, Moscow 107078

HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR 1 (HIF-1) AS A BIOMARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE

Keywords: acute kidney injury; chronic kidney disease;
decompensated heart failure; erythropoietin; Hypoxia Inducible Factor -1 (HIF-1)

For citation: Efremova E. V., Shutov A. M., Makeeva E. R., Menzorov M. V., Sakaeva E. R., Strakhov A. A.
Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) as a biomarker of acute kidney injury in patients
with acute decompensation of chronic heart failure. Kardiologiya. 2019;59(2S):25–30

SUMMARY

Actuality. Impaired kidney function adversely influences both immediate and remote prognosis for patients with chronic heart failure (CHF). However, early detection and prediction of acute kidney injury (AKI) are understudied. **The aim** of study was to investigate hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) as a biomarker for early diagnosis of AKI and determining prognosis in patients with acute decompensated CHF (ADCHF). **Materials and methods:** 84 patients admitted for ADCHF (18 women; mean age, 61.4±7.1) were evaluated. ADCHF was diagnosed in accordance with SEHF guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (RCS, 2016). AKI was diagnosed according to KDIGO criteria (2012). HIF-1, N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and erythropoietin were measured in blood serum. The follow-up period lasted for 12 months. **Results:** AKI was diagnosed in 27 (32.1%) patients. Level of HIF-1 was 1.27±0.63 ng/ml; NT-proBNP – 2469.6 (interquartile range (IQR), 1312.2; 3300.0) pg/ml; erythro-

poietin – 56.0 mIU/ml (IQR, 13.2; 68.1). No correlation was found between HIF-1 and glomerular filtration rate, NT-proBNP, or erythropoietin. Differences in biomarker levels were not observed between patients with and without AKI; however, HIF-1 was higher in the group of deceased patients than in the group of survived patients (1.64 ± 0.9 vs. 1.17 ± 0.44 ng/ml, $p=0.004$), which was not observed for NT-proBNP and erythropoietin. *Conclusion.* AKI was observed in every third patient with ADCHF. In ADCHF, HIF-1 was not correlated with the kidney function; however, a relationship was found between the HIF-1 level and prediction for patients with CHF.

Острое повреждение почек (ОПП) характеризуется высокой смертностью (до 50%) и неблагоприятным отдаленным прогнозом у выживших больных [1, 2]. Даже незначительное резкое снижение функции почек может приводить к формированию хронической болезни почек (ХБП) и повышать сердечно-сосудистый риск [3]. Последнее обстоятельство особенно важно, так как снижение сердечно-сосудистой смертности является приоритетным как для отечественного, так и для мирового здравоохранения. Распространенность ХСН в Российской Федерации за последние годы увеличилась до 8,8%, особенно за счет пациентов с тяжелой (III–IV ФК) ХСН, число которых увеличилось почти в 3,4 раза [4]. Острая декомпенсация ХСН (ОДХСН) приводит к повторным госпитализациям и ухудшает прогноз больных [5, 6].

Между тем раннее выявление, а следовательно, и своевременные профилактика и лечение ОПП затруднены в связи с отсутствием надежных методов ранней диагностики и оценки ОПП. В последние годы активно исследуются биомаркеры ОПП, однако мнения об их прогностической ценности противоречивы, и практическое применение затруднено в связи с отсутствием общепринятых рекомендаций [7, 8]. Цель данной работы – изучить фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркер для ранней диагностики ОПП и определения прогноза у больных с ОДХСН.

Материалы и методы

Обследовано 84 больных (18 женщин и 66 мужчин, средний возраст $61,4 \pm 7,1$ год), госпитализированных по поводу ОДХСН в кардиологическое отделение ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». Критериями исключения из исследования являлись: острый ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование, миокардит, инфекционный эндокардит, онкологические заболевания, заместительная почечная терапия, смерть больных, наступившая в течение первых суток госпитализации (невозможно диагностировать ОПП), беременность.

У всех больных было получено информированное согласие на проведение исследования. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета.

Диагностика ОДХСН проводилась в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН ОССН,

РКО (Клинические рекомендации. Хроническая СН (ХСН), 2016 г.). ОДХСН расценивалась как состояние, потребовавшее госпитализации вследствие нарастания одышки, отеков, артериальной гипотонии, тахикардии у больных с ранее диагностированной ХСН. ФК ХСН до этапа острой декомпенсации определяли по данным анамнеза.

Острое повреждение почек диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012). При стабилизации состояния определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по уравнению CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Коморбидность больных оценивали с помощью индекса коморбидности Чарлсона.

Всем больным было проведено общеклиническое и лабораторное обследование, ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, трансторакальная ЭхоКГ в М- и В-режимах на ультразвуковом аппарате «Aloka SSD-5500» датчиком, имеющим частоту 3,5 МГц, согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца (ВНОК, 2012). Биохимический анализ сыворотки крови проводили на анализаторе «Olympus AU 480» (Германия). Методом ИФА в химико-аналитической лаборатории Ульяновского государственного университета в крови были исследованы HIF-1, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP), эритропоэтин.

Социальный статус больных определяли путем анкетирования и интервьюирования. Качество жизни оценивали, используя «Европейский опросник оценки качества жизни» (European Quality of Life Questionnaire) (EQ-5D) (Russian), 2009 EuroQol Group).

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ «Statistica 8.0». Характер распределения данных вариационного ряда оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Достоверность различий определяли при нормальном распределении параметров по t-критерию Стьюдента для связанных или несвязанных переменных. Если распределение отличалось от нормального, использовали U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения зависимых параметров при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при отличии от нормального – критерий Вилкоксона. Проводился однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – коэффициент корреляции Пирсона или Спирмена)

и многофакторный регрессионный анализ, включая логистическую регрессию. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25-й процентиль – 75-й процентиль. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

У большей части (69,3%) обследованных больных с ОДХСН причиной ХСН явилось сочетание ИБС и АГ. Медиана индекса коморбидности Чарлсона с учетом возраста составила 6 (ИКР 4; 8) баллов. Клиническая характеристика обследованных больных с ОДХСН представлена в таблице 1.

Острое повреждение почек по динамике креатинина в сыворотке крови диагностировано у 27 (32,1%) больных, причем у 18 (21,4%) – в течение 48 часов при повышении креатинина $>26,5$ мкмоль/л, у 9 (10,7%) больных с ОДХСН – в течение 7 дней при повышении креатинина в $>1,5$ раза от исходного уровня. Величина почасового диуреза как критерий ОПП не использовалась, так как больным была назначена диуретическая терапия как на догоспитальном этапе, так и во время стационарного лечения, а показаний для катетеризации мочевого пузыря не было. В большинстве случаев, у 23 (27,4%) больных, наблюдалась I стадия ОПП, у 4 (4,8%) больных – II стадии.

Хроническая болезнь почек в анамнезе наблюдалась у 31 (36,9%) больного. Средний уровень креатинина составил 99,6 (ИКР 75,5; 118,8) мкмоль/л.

Изучены биохимические маркеры, в том числе HIF-1 в качестве маркера раннего развития ОПП у больных с ОДХСН. Уровень HIF-1 составил $1,27 \pm 0,63$ нг/мл, NT-proBNP – 2469,6 (ИКР 1312,2; 3300,0) пг/мл, эритропоэтина – 56,0 (ИКР 13,2; 68,1) мМЕ/мл. Различий в значениях HIF-1, NT-proBNP и эритропоэтина у больных в зависимости от наличия ОПП выявлено не было (рис. 1, 2).

Были изучены взаимосвязи между HIF-1, эритропоэтином, NT-proBNP (табл. 2).

Не выявлено связи HIF-1 со СКФ, а также NT-proBNP и эритропоэтином. Однако наблюдалась прямая связь между показателями эритропоэтина и NT-proBNP ($r=0,44$, $p<0,001$). Наблюдалась обратная связь между СКФ и уровнем NT-proBNP ($r=-0,51$, $p=0,005$).

Длительность настоящей госпитализации была ассоциирована с более высоким уровнем NT-proBNP и HIF-1 ($r=0,53$, $p=0,004$ и $r=0,58$, $p=0,003$). Следует отметить, что также наблюдалась прямая связь между уровнем эритропоэтина и выраженностью одышки ($r=0,50$, $p=0,007$) и слабости ($r=0,59$, $p<0,001$).

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²

**Производитель – фармацевтический завод
«Польфарма» АО, Польша**

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее// Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension// Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension// AJC. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

У больных с анемией наблюдались более высокие показатели эритропоэтина (65,1 (ИКР 17,6; 189,3) и 16,3 (ИКР 12,2; 33,2) мМЕ/мл, $p=0,005$) и HIF-1 (1,54±0,46 и 1,09±0,44 нг/мл, $p=0,02$). Также наблюдалась обратная корреляция между уровнем эритропоэтина и уровнем гемоглобина ($r=-0,52$, $p=0,04$), однако между уровнем HIF-1 и уровнем гемоглобина взаимосвязи не выявлено ($r=-0,18$, $p=0,36$).

Обнаружена взаимосвязь объема левого предсердия с повышением уровня HIF-1 ($r=0,49$, $p=0,007$).

При изучении качества жизни больных с ОДХСН отмечались более выраженные нарушения при уходе за собой и привычной деятельности при высоком уровне NT-proBNP ($r=0,53$, $p=0,03$), также отмечалось повышение тревожности и снижение баллов по визуально-аналоговой шкале при более высоком уровне эритропоэтина ($r=0,68$, $p=0,001$ и $r=-0,59$, $p=0,007$).

За время 12-месячного наблюдения умерло 18 (21,4%) больных, в том числе 6 (7,1%) больных, имевших при поступлении ОПП, и 12 (14,3%) больных без ОПП. В группе умерших по сравнению с группой выживших больных наблюдался более высокий уровень HIF-1 (1,64±0,9 и 1,17±0,44 нг/мл, $p=0,004$). Группы умерших и выживших не различались по уровню NT-proBNP (3192 (ИКР 1641,4; 3300) и 2280,4 (ИКР 1269,6; 3300) пг/мл, $p=0,22$) и эритропоэтина (58,8 (ИКР 12,9; 66,9) и 55,3 (ИКР 16,4; 69,2) мМЕ/мл, $p=0,85$).

В нашем исследовании у больных с ОДХСН выявлена обратная связь между средним количеством прожитых месяцев после включения в исследование и уровнем HIF-1 ($r=-0,47$, $p=0,01$). Обращает внимание также прямая корреляция между уровнем HIF-1 и числом госпитализаций вследствие обострений ССЗ больных с ХСН ($r=0,64$, $p<0,001$), среднегодовой длительностью госпитализаций как вследствие обострений ССЗ ($r=0,65$, $p<0,001$), так и по другим причинам ($r=0,56$, $p<0,001$). Проведен многофакторный регрессионный анализ, в который в качестве независимых переменных включали пол, возраст, ФК ХСН до госпитализации, а также параметры, которые коррелировали с числом прожитых месяцев при $p<0,05$ (индекс коморбидности Чарлсона, HIF-1). Обнаружена независимая связь между выживаемостью больных с ОДХСН и концентрацией HIF-1 ($r=-0,41$, $\beta=-0,33$, $p=0,004$).

Обсуждение

Распространенность ОПП у больных с острой СН составляет от 18 до 36% [9–11]. В нашем исследовании ОПП наблюдалось у 32,1% больных с ОДХСН и, в большинстве случаев, диагностировалось в первые 48 часов госпитализации. ОПП ассоциируется с высокой внутригоспитальной летальностью и может приводить к разви-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ОДХСН

Параметры	Больные с ОДХСН (n=84)
Женщины, n (%)	18 (35,9)
Мужчины, n (%)	66 (64,1)
Возраст, М±SD, лет	64,1±7,1
Причины ХСН, n (%)	
ИБС в сочетании с АГ	63 (75)
ИБС (без АГ)	9 (10,7)
Пороки сердца	6 (7,1)
Кардиомиопатии	6 (7,1)
ФК ХСН до острой декомпенсации*, n (%)	
II	33 (39,2)
III	46 (54,8)
IV	5 (5,9)
Продолжительность ХСН, лет	4,4±1,8 (0,5–11,2)
Наличие АГ (все больные имели 3 стадию АГ), n (%)	63 (94,1)
АГ 1-й степени	1 (1,6)
АГ 2-й степени	9 (14,3)
АГ 3-й степени	53 (84,1)
ИБС, n (%)	72 (85,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе	45 (53,6)
Гемоглобин, г/л	137,8±20,3
Креатинин, мкмоль/л	99,6 (ИКР 75,5–118,8)
СКФ, (мл/мин/1,73 м²)	69,5 (ИКР: 52–90)
ИМТ, (кг/м²)	31,1±6,6
ФВ, (%)	45,1±12,1
Индекс коморбидности Чарлсона, (баллы)	4 (ИКР: 2,5–6)
Индекс коморбидности Чарлсона с учетом возраста, (баллы)	6 (ИКР: 4–8)
Фибрилляция предсердий, (n, %)	42 (50%)
Хроническая болезнь почек, (n, %)	31 (36,9%)
Сахарный диабет, (n, %)	27 (32,1%)
Анемия, (n, %)	24 (28,5%)
ОНМК в анамнезе, (n, %)	15 (17,8%)

* – ОДХСН расценивали как состояние, потребовавшее госпитализации вследствие нарастания одышки, отеков, артериальной гипотонии, тахикардии у больных с ранее диагностированной ХСН. Функциональный класс ХСН до этапа острой декомпенсации определяли по данным анамнеза.

Таблица 2. Взаимосвязи биохимических маркеров у больных с ОДХСН (коэффициент корреляции Спирмена)

Параметр	R	p
HIF-1/NT-proBNP	–0,19	0,07
HIF-1/Эритропоэтин	0,046	0,68
NT-proBNP/Эритропоэтин	0,44	<0,001
HIF-1/СКФ	–0,01	0,9

Рис. 1. Значения биохимических маркеров (NT-proBNP, эритропоэтин) у больных с ОДХСН в зависимости от наличия ОПП

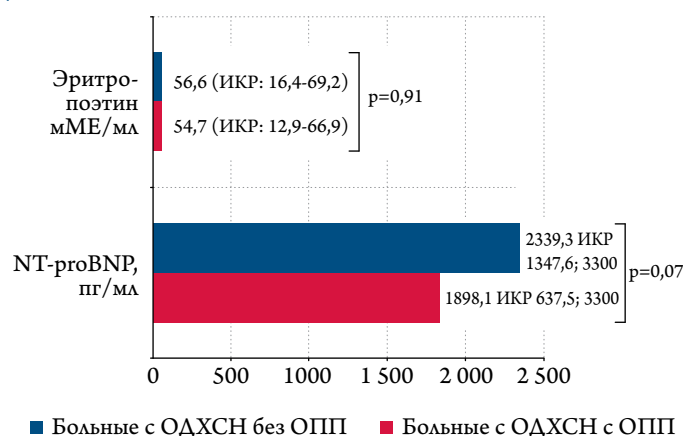
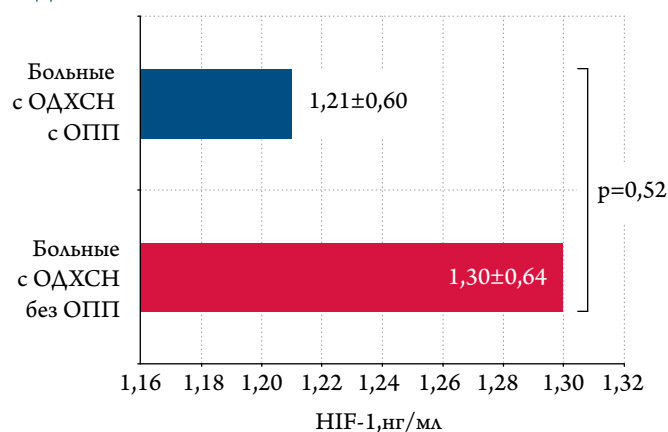


Рис. 2. Значения HIF-1 у больных с ОДХСН в зависимости от наличия ОПП



тию ХБП или ускорять прогрессирование уже существующей ХБП [12, 13]. Каждый третий из обследованных нами больных с ХСН имел ХБП, что сопоставимо с данными других исследований [2, 14].

Динамику уровня креатинина сыворотки можно оценить только через 24–48 часов, что является основным недостатком диагностики ОПП по креатинину сыворотки. В связи с этим ведутся поиски ранних маркеров повреждения почек, и в настоящее время исследованы десятки потенциальных биомаркеров ОПП, однако во многих случаях их повышение в крови или моче неспецифично [9]. ХСН приводит к неадекватной перфузии тканей и гипоксической ишемии многих органов. В данной работе были изучены мозговой NT-proBNP, а также эритропоэтин и HIF-1, реагирующие в ответ на развитие гипоксии.

В данном исследовании различий в значениях HIF-1, NT-proBNP и эритропоэтина у больных с ОДХСН с и без ОПП не было. Адаптация внутриклеточной ткани к гипоксии опосредуется выработкой HIF-1, который является ключевым медиатором в кислородно-чувстви-

тельном механизме и репаративных реакциях [15, 16]. В настоящее время большой интерес к HIF-1 обусловлен также тем, что, являясь основным регулятором транскрипции в ответ на гипоксию, его транскрипционная активность имеет решающее значение для мобильности раковых клеток [17]. Концентрация HIF-1 значительно увеличивается у пациентов с гипоксией миокарда [18]. Кроме того, HIF-1 является главным регулятором продукции эритропоэтина, уровень которого быстро повышается в сыворотке крови в ответ на гипоксию почек [19]. Гипоксия является независимым фактором синтеза NT-proBNP, который, в свою очередь, является значимым предиктором госпитальной летальности больных с ХСН [20]. Однако корреляции между концентрациями HIF-1, NT-proBNP и эритропоэтина у больных с ОДХСН в нашем исследовании получено не было. В то же время наблюдалась прямая связь между показателями эритропоэтина и NT-proBNP. Концентрация эритропоэтина коррелирует с тяжестью СН, и в ряде случаев, когда ОДХСН связана с ОКС, может рассматриваться как маркер развития ОПП у больных с ОДХСН, что, однако, требует дальнейшего изучения [21, 22]. В нашем исследовании наблюдалась обратная связь между СКФ и уровнем NT-proBNP ($r=-0,51$, $p=0,005$), что объясняет возможность использования данного биомаркера для прогнозирования ОПП при ОДХСН [23].

Интенсивность синтеза HIF-1 обратно пропорциональна СКФ [24], однако нами не было выявлено значимой связи между HIF-1 и СКФ, что, возможно, объясняется тем, что обследованы больные с ОДХСН, а не со стабильной ХСН.

Тем не менее, несмотря на негативные результаты HIF-1 в отношении прогнозирования развития ОПП, в данном исследовании показана ассоциация уровня HIF-1 со смертностью, количеством и длительностью госпитализаций больных с ОДХСН. В единичных зарубежных исследованиях показана перспективность изучения прогностической значимости HIF-1 у больных с ОДХСН [25].

Заключение

Острое повреждение почек наблюдается у каждого третьего больного с ОДХСН. HIF-1 при ОДХСН не связан с функциональным состоянием почек, однако прослеживается связь между уровнем HIF-1 и прогнозом при СН, что требует дальнейшего исследования.

Конфликт интересов.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ № 14. Z56.17.1181-МК от 22 февраля 2017г.

- Smirnov A. V., Romyantsev A. Sh., Kayukov I. G., Antonova T. V., Galkina O. V., Dobronravov V. A. et al. Acute kidney injury. -M.: MIA; 488 p. [Russian: Смирнов А. В., Румянцев А. Ш., Каюков И. Г., Антонова Т. В., Галкина О. В., Добронравов В. А. и др. Острое повреждение почек. – М.: МИА, 2015. – 488с]. ISBN 978-5-9986-0228-3
- Kobalava Zh. D., Villevaude S. V., Efremovtseva M. A. Cardioresnal interaction in decompensated chronic heart failure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(2):138–46. [Russian: Кобалава Ж. Д., Виллевауде С. В., Ефремовцева М. А. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(2):138–46]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-138-146
- Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney International. 2012;81(5):442–8. DOI: 10.1038/ki.2011.379
- Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7–13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Galvao M, Kalman J, Demarco T, Fonarow GC, Galvin C, Ghali JK et al. Gender Differences in In-Hospital Management and Outcomes in Patients with Decompensated Heart Failure: Analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Journal of Cardiac Failure. 2006;12(2):100–7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.09.005
- Mareev V. Yu., Danielyan M. O., Belenkov Yu. N. The first results of the national epidemiological study. Epidemiological Examination of patients with CHF in real practice (on the Marketability) ЕРОНА-О-CHF. Russian Heart Failure Journal. 2003;4(3):116–20. [Russian: Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — ЭПидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости) ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная недостаточность. 2003;4(3):116–20]
- van Veldhuisen DJ, Ruilope LM, Maisel AS, Damman K. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. European Heart Journal. 2016;37(33):2577–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv588
- Ronco C, Rizo-Topete L, Serrano-Soto M, Kashani K. Pro: Prevention of acute kidney injury: time for teamwork and new biomarkers. Nephrology Dialysis Transplantation. 2017;32(3):408–13. DOI: 10.1093/ndt/gfx016
- Vandenbergh W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I et al. Acute Kidney Injury in Cardioresnal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardioresnal Medicine. 2016;6(2):116–28. DOI: 10.1159/000442300
- Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, Phatak H, Fonarow GC, Curtis LH et al. Long-Term Outcomes of Medicare Beneficiaries with Worsening Renal Function During Hospitalization for Heart Failure. The American Journal of Cardiology. 2010;105(12):1786–93. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.361
- Makeeva E. R., Menzorov M. V., Shutov A. M., Serov V. A., Saenko Yu. V., Strakhov A. A. Effect of acute kidney injury on prognosis in patients with acute decompensation of chronic heart. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(1):33–8. [Russian: Makeeva E. P., Мензоров М. В., Шутов А. М., Серов В. А., Саенко Ю. В., Страхов А. А. Влияние острого повреждения почек на прогноз больных острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(1):33–8]
- Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. Kidney International. 2012;82(5):516–24. DOI: 10.1038/ki.2012.208
- Cerda J, Lameire N, Eggers P, Panu N, Uchino S, Wang H et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008;3(3):881–6. DOI: 10.2215/CJN.04961107
- Van der Wel MC, Jansen RWM, Bakx JC, Bor HHJ, OldeRikert MGM, van Weel C. Non-cardiovascular co-morbidity in elderly patients with heart failure outnumbers cardiovascular co-morbidity. European Journal of Heart Failure. 2007;9(6–7):709–15. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.02.004
- Nangaku M, Rosenberger C, Heyman SN, Eckardt K-U. Regulation of hypoxia-inducible factor in kidney disease. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2013;40(2):148–57. DOI: 10.1111/1440-1681.12005
- Kirova Yu. I., Germanova E. L., Lukyanova L. D. Phenotypic features of the dynamics of the content of HIF-1 α in the neocortex of rats at different modes of hypoxia. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012;154(12):681–6. [Russian: Кирова Ю. И., Германова Э. Л., Лукьянова Л. Д. Фенотипические особенности динамики содержания HIF-1 α в неокортексе крыс при различных режимах гипоксии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012;154(12):681–6]
- Bao L, Chen Y, Lai H-T, Wu S-Y, Wang JE, Hatanpaa KJ et al. Methylation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α by G9a/GLP inhibits HIF-1 transcriptional activity and cell migration. Nucleic Acids Research. 2018;46(13):6576–91. DOI: 10.1093/nar/gky449
- Sarkar K, Cai Z, Gupta R, Parajuli N, Fox-Talbot K, Darshan MS et al. Hypoxia-inducible factor 1 transcriptional activity in endothelial cells is required for acute phase cardioprotection induced by ischemic preconditioning. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012;109(26):10504–9. DOI: 10.1073/pnas.1208314109
- Gunaratnam L, Bonventre JV. HIF in Kidney Disease and Development. Journal of the American Society of Nephrology. 2009;20(9):1877–87. DOI: 10.1681/ASN.2008070804
- Chou Y-H, Chen Y-F, Pan S-Y, Huang T-M, Yang F-J, Shen W-C et al. The role of brain natriuretic peptide in predicting renal outcome and fluid management in critically ill patients. Journal of the Formosan Medical Association. 2015;114(12):1187–96. DOI: 10.1016/j.jfma.2015.10.015
- Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont M-C, López-Sendón J et al. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: Observations From the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Circulation. 2004;109(4):494–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000109691.16944.DA
- Menzorov M. V., Shutov A. M., Larionova N. V., Strakhov A. A., Serova D. V. Prognostic Significance of Erythropoietin in Patients with Acute Coronary Syndrome. Kardiologia. 2016;56(9):15–20. [Russian: Мензоров М. В., Шутов А. М., Ларионова Н. В., Страхов А. А., Серова Д. В. Прогностическое значение эритропоэтина у больных с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2016;56(9):15–20]. DOI: 10.18565/cardio.2016.9.15-20
- Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. European Journal of Heart Failure. 2004;6(3):261–8. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004
- Hung T-W, Liou J-H, Yeh K-T, Tsai J-P, Wu S-W, Tai H-C et al. Renal expression of hypoxia inducible factor-1 α in patients with chronic kidney disease: a clinicopathologic study from nephrectomized kidneys. The Indian Journal of Medical Research. 2013;137(1):102–10. PMID: 23481058
- Li G, Lu W, Wu X, Cheng J, Ai R, Zhou Z et al. Admission hypoxia-inducible factor 1 α levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. BMC Cardiovascular Disorders. 2015;15(1). DOI: 10.1186/s12872-015-0073-6

Материал поступил в редакцию 15/06/2018