

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Крутиков Е. С.¹, Акаев Р. О.², Цветков В. А.¹

¹Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²Государственное бюджетное учреждение «Грозненская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Грозный, Россия

Для корреспонденции: Крутиков Евгений Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАУ ВО «КФУ им.В. И. Вернадского», e-mail: nephrostar@yandex.ru

For correspondence: Evgeniy S. Krutikov, MD, Professor, Head of Department of Propedeutics of Internal Medicine, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: nephrostar@yandex.ru

Information about author:

Krutikov E. S., <https://orcid.org/0000-0002-5754-4418>

Akaev R. O., <https://orcid.org/0000-0002-3897-8042>

Tsvetkov V. A., <https://orcid.org/0000-0003-0477-0435>

РЕЗЮМЕ

У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа отмечается высокий риск вторичного кардиоренального синдрома, который увеличивает вероятность смерти этих пациентов. Диабетассоциированное повреждение сердца и почек является важной и в значительной степени недооцененной причиной глобальной заболеваемости и смертности. Поиск новых комбинаций кардионепропротекторных препаратов на сегодняшний день является актуальной задачей. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинации валсартана и амлодипина против комбинации сакубитрил/валсартан и амлодипина в отношении кардио-и нефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа. В исследовании принимали участие 96 больных с СД 2 типа, имевших вторичный кардиоренальный синдром. Из них было 54 (56,25%) мужчины и 42 (43,75%) женщины. Средний возраст составил 60,27±7,53 года. В ходе исследования пациенты были рандомизированы на две группы. 1-ю группу (n=48) составили больные с СД 2 типа в возрасте 59,38±7,74 лет получавшие в течение 6 месяцев комбинацию из валсартана и амлодипина. Во 2-ю группу (n=48) вошли пациенты с СД 2 типа в возрасте 61,17±7,29 лет получавшие в аналогичный срок терапию, состоявшую из сакубитрил/валсартана и амлодипина. Контрольную группу составили 40 практически здоровых добровольцев, средний возраст которых составил 60,3±7,0 года. Выявлено, что кардиальные маркеры NT-проBNP, цистатин С, альдостерон являются интегральными показателями риска развития сердечно-сосудистой и почечной дисфункций, а их повышение у больных СД 2 типа указывает на высокую вероятность прогрессирования вторичного кардиоренального синдрома. Проводимая шестимесячная терапия, комбинацией антигипертензивных препаратов валсартаном с амлодипином и сакубитрил/валсартаном с амлодипином больным СД 2 типа одинаково эффективно снижает АД, при этом значительно снижаются NT-проBNP и цистатин С на фоне повышения скорости клубочковой фильтрации. У больных с вторичным кардиоренальным синдромом, получавших комбинацию сакубитрил/валсартан и амлодипин, отмечалась более выраженная динамика снижения альбуминурии и уровня альдостерона.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, почки, лечение.

EFFICIENCY OF CARDIO- AND NEPHROPROTECTION OF DIFFERENT ANTIHYPER-TENSIVE DRUGS COMBINATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Krutikov E. S.¹, Akaev R. O.², Tsvetkov V. A.¹

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Grozny Central District Hospital, Grozny, Russia

SUMMARY

Patients with type 2 diabetes mellitus (DM) have a high risk of secondary cardiorenal syndrome, which increases the death rate in these patients. Diabetes-associated heart and kidney damage is an important and largely underestimated cause of global morbidity and mortality. The research for new combinations of cardioneuroprotective drugs is currently an urgent task. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of the combination of valsartan and amlodipine versus the combination of sacubitril/valsartan and amlodipine in relation to cardiac and nephroprotection in patients with type 2 diabetes mellitus. The study involved 96 patients with type 2 diabetes with secondary cardiorenal syndrome. There were 54 (56.25%) men and 42 (43.75%) women. The average age was 60.27±7.53 years. During the study, patients were randomized into two groups. Group 1 (n=48) consisted of patients with type 2 diabetes with age 59.38±7.74 years who received a combination of valsartan and amlodipine for 6 months. Group 2 (n=48) consisted of patients with type 2 diabetes with age 61.17±7.29 years who received therapy which consisted of sacubitril/valsartan and amlodipine for the same time.

The control group consisted of 40 practically healthy volunteers whose average age was 60.3 ± 7.0 years. It was revealed that cardiac markers NT-proBNP, cystatin C, aldosterone are integral indicators of the risk of developing cardiovascular and renal dysfunctions, and increases in patients with type 2 diabetes indicates a high probability of progression of secondary cardiorenal syndrome. A six-month therapy with a combination of antihypertensive drugs valsartan with amlodipine and sacubitril/valsartan with amlodipine in patients with type 2 diabetes equally effectively reduces blood pressure, while NT-proBNP and cystatin C significantly decrease against the background of an increase in glomerular filtration rate. In patients with secondary cardiorenal syndrome who received a combination of sacubitril/valsartan and amlodipine there was a more pronounced dynamics of a decrease in albuminuria and aldosterone levels.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular complications, kidneys, treatment.

У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа отмечается высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и нефропатии. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что у больных СД 2 типа увеличивается риск развития ишемической болезни сердца в 2-4 раза, хронической сердечной недостаточности – в 2-3 раза выше, чем у лиц без диабета. Отмечено, что при СД 2 типа в 80% случаев формируется артериальная гипертензия. Диабетическая нефропатия развивается у 40-50% больных [4; 12].

Диабетассоциированное повреждение сердца и почек является важной и в значительной степени недооцененной причиной глобальной заболеваемости и смертности. В этой связи было выделено такое осложнение и определено как вторичный кардиоренальный синдром у больных СД, который характеризуется наличием сочетанной кардиальной и почечной патологии, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого, и наоборот [1].

Одной из важных причин того, что вторичный кардиоренальный синдром оказывает наибольшее влияние на увеличение риска смерти для больных с СД 2 типа, является невысокая эффективность стратегий лечения, направленных на предотвращение и замедление прогрессирования сосудистых осложнений. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов в комбинациях с другими антигипертензивными препаратами открывает широкие перспективы для успешной фармакологической кардио- и нефропротекции у больных СД 2 типа, но остается актуальным поиск оптимальной и наиболее эффективной комбинации терапии кардиоренального синдрома [3; 5].

Ингибитор неприлизина сакубитрил, в недавних исследованиях продемонстрировал эффективность в замедлении прогрессирования хронической болезни почек, способность повышать эндогенный уровень натрийуретических пептидов [9]. Проведенные экспериментальные и клинические исследования показали, что фармакологическое ингибирование неприлизина – ключевого фермента деградации натрийуретических пептидов, замедляет прогрессирование нефросклероза [8].

В этой связи целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинации валсартан и амлодипин против комбинации сакубитрил/валсартан и амлодипина в отношении кардио-и нефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РК «Городская клиническая больница №7» Министерства здравоохранения Республики Крым, Российской Федерации.

В исследовании принимали участие 96 больных с СД 2 типа, имевших вторичный кардиоренальный синдром. Из них было 54 (56,25%) мужчины и 42 (43,75%) женщины. Средний возраст составил $60,27 \pm 7,53$ года, масса тела – $83,03 \pm 9,19$ кг. В ходе исследования пациенты были рандомизированы на две группы. 1-ю группу ($n=48$) составили больные с СД 2 типа в возрасте $59,38 \pm 7,74$ лет (мужчин – 26, женщин – 22). Во 2-ю группу ($n=48$) вошли пациенты с СД 2 типа в возрасте $61,17 \pm 7,29$ лет (мужчин – 28, женщин – 20). Контрольную группу (КГ) составили 40 практически здоровых добровольцев, у которых отсутствовал СД 2 типа, гендерном соотношении: 21 (52,50%) мужчина и 19 (47,50%) женщин. Средний возраст составил $60,3 \pm 7,0$ года.

Диагноз СД 2 типа устанавливался на основании критериев клинических рекомендаций «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» и рекомендаций ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Длительность СД 2 типа у больных составила $9,53 \pm 2,82$ года,

Критериями включения в исследование являлись: наличие СД 2 типа и вторичного кардиоренального синдрома, подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования были: возраст старше 80 и моложе 40 лет, неконтролируемая артериальная гипертензия, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, прогностически неблагоприятные нарушения ритма и проводимости, требующие назначения антиаритмической терапии, гемодинамически значимые пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность

(ХСН) 3 класса и выше (по функциональной классификации New York Heart Association, 1994), пролиферативная стадия диабетической ретинопатии, ХБП 3б стадии и выше в соответствии с классификацией K/DOQI (National Kidney Foundation, 2002), не связанное с СД острое или хроническое заболевание почек, а также заболевания печени с нарушением ее функции в анамнезе, анемия, онкологические заболевания, сопутствующие заболевания терапевтического профиля (системные заболевания соединительной ткани, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит) в стадии декомпенсации или обострения.

С целью изучения сравнительной эффективности различных вариантов кардионепротекции у больных с СД 2 типа: 1-й группе была назначена комбинация блокатора рецепторов ангиотензина II - валсартана в стартовой дозе 80 мг/сутки и дигидропиридинового антагониста кальция - амлодипина в стартовой дозе 5 мг/сутки; 2-ой группе больных была назначена комбинация сакубитрил/валсартан в стартовой дозе 48,6 мг/51,4 мг/сутки и амлодипина в стартовой дозе 5 мг/сутки. Как в 1-ой группе, так и во 2-ой группе все больные с СД получали стандартную пероральную сахароснижающую терапию.

Всем лицам, включенным в исследование, было проведено общеклиническое обследование в соответствии с действующими стандартами обследования и лечения больных СД 2 типа: оценивались данные общего анализа крови, гликированного гемоглобина (HbA1c), липидограммы, креатинина, трансаминаз. Суточная альбуминурия определялась методом иммунотурбидиметрии на полуавтоматическом биохимическом анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США). Референсные значения соответствовали 0-30,0 мг/сут. Для определения функционального состояния почек производился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (2009), основываясь на результатах уровня креатинина крови. Нормальные значения показателя СКФ соответствовали 90-120 мл/мин/1,73 м².

Методом ИФА на полуавтоматическом биохимическом анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США) в сыворотке крови обследованных определяли концентрацию: цистатина С с применением набора реактивов (RD191009100 Human Cystatin C ELISA, «BioVendor», Чешская Республика), N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) с использованием набора реактивов (Human proBNP ELISA, «RayBiotech», США) и альдостерона с использованием набора реактивов (Aldosterone ELISA kit «Diagnostics Biochem Canada», Канада).

Через 6 месяцев у обследуемых оценивали достижение целевых цифр АД, регистрировали жа-

лобы, проводили стандартное общеклиническое обследование, определяли вышеуказанные параметры. В случае необходимости корректировали дозировку лекарственных средств.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 13 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При общеклиническом обследовании у больных СД 2 типа на фоне увеличенного HbA1c и повышенного среднего АД отмечено наличие альбуминурии и снижение СКФ. Помимо того, у больных как в 1-ой так и во 2-ой группах отмечен высокий уровень маркеров, свидетельствующий о поражении сердечно-сосудистой системы (цистатин С, NT-proBNP, альдостерона). Это подтверждает наличие у пациентов СД 2 типа кардио-ренального синдрома.

После проведенного шестимесячного лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов выявлены изменения общеклинических показателей, указанных в таблице 1, это: снижение уровня среднего АД, уменьшение креатинина и альбуминурии, увеличение СКФ.

Средние значения HbA1c у обследованных пациентов 1 группы через 6 месяцев терапии составили 7,10 (6,80; 7,35) % (U=770,00, p=0,005 в сравнении с показателем до лечения), 2 группы – 7,00 (6,85; 7,30) % (U=816,00, p=0,014 в сравнении с показателем до лечения). Статистически значимые различия между группами после 6 месяцев лечения отсутствовали.

Уровень среднего АД в 1 и 2 группах после проведенного лечения снижался в сравнении с исходными показателями (U=383,00, p<0,001 для 1 группы, U=250,50, p<0,001 для 2 группы в сравнении с показателем до лечения). Однако у больных 2 группы также отмечено значимое различие в сравнении с КГ (U=713,50, p=0,039), не наблюдаемое при анализе систолического и диастолического АД.

Креатинин крови после 6 месяцев лечения статистически значимо снижался в обеих группах (U=882,50, p=0,048 для 1 группы, U=740,00, p=0,003 для 2 группы в сравнении с показателем до лечения), но по-прежнему оставался высоким (U=388,00, p<0,001 для 1 группы в сравнении с КГ, U=375,50, p<0,001 для 2 группы в сравнении с КГ).

В связи со значимой динамикой уровня креатинина, расчетная СКФ также показала динамику данных пациентов обеих исследуемых групп, приведенных в таблице 1. В среднем, после 6 месяцев терапии уровень СКФ в 1 группе составил 65,56±16,50 мл/мин/1,73 м² (p=0,021 в сравнении с показателем до лечения), во 2 группе – 66,63±15,24

Таблица 1

Динамика клинико-лабораторных показателей больных сахарным диабетом 2 типа до лечения и через 6 месяцев

Показатель	Контрольная группа (n=40)	1 группа (n=48) до лечения	1 группа (n=48) через 6 мес.	2 группа (n=48) до лечения	2 группа (n=48) через 6 мес.
Среднее АД, мм рт. ст.	98,33 (95,83;103,33)	101,67 (100,00;106,67) 1)***	96,67 (95,00; 100,00) 2)***	103,33 (100,83; 108,33)	96,67 (95,00;100,00) 1)* 2)***
Креатинин, мкмоль/л	72,50 (67,30 84,70)	103,10 (87,10;127,00) 1)***	91,80 (80,00; 116,10) 1)*** 2)*	108,45 (92,60; 128,30) 1)***	93,15 (82,05;107,05) 1)*** 2)**
СКФ, мл/мин/1,73 м2	83,50 (76,00; 93,00)	58,00 (45,50; 67,50) 1)***	67,00 (53,00;77,00)1)*** 2)*	55,00 (44,50;66,50) 1)***	68,00 (53,50;79,50) 1)*** 2)**
СКФ, мл/мин/1,73 м2	83,50 (76,00; 93,00)	58,00 (45,50; 67,50) 1)***	67,00 (53,00;77,00)1)*** 2)*	55,00 (44,50;66,50) 1)***	68,00 (53,50;79,50) 1)*** 2)**

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; 1) – вероятность различий по показателям с контрольной группой; 2) – вероятность различий по показателям до лечения.

мл/мин/1,73 м2 ($p=0,002$ в сравнении с показателем до лечения).

Показатель альбуминурии снижался как в 1 группе, так и во 2 группе ($p < 0,001$ в сравнении с показателем до лечения) (Рис. 1). При этом у больных, принимавших в дополнение к амлодипину и валсартану ингибитор неприлизина, выявлено более выраженное снижение уровня суточной альбуминурии ($p < 0,001$ в сравнении с 1 группой после лечения).

Средние значения NT-proBNP в процессе лечения оставались высокими в обеих группах наблюдения, составив в 1 группе 384,50 (219,00; 796,00) пг/мл ($U=92,00$, $p < 0,001$ в сравнении с показателем КГ), во 2 группе – 383,50 (282,00; 640,50) пг/мл ($U=40,00$, $p < 0,001$ в сравнении с показателем КГ) (Рис. 2). Аналогичная динамика отмечена у показателя цистатина С, концентрация которая не показывала статистически значимого уменьшения ни в одной из групп (Рис. 3).

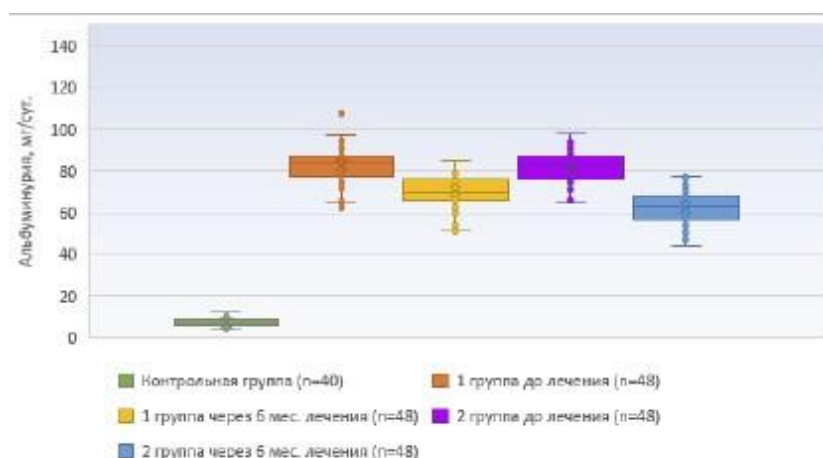


Рис. 1. Значения альбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; 1) – вероятность различий по показателям с контрольной группой; 2) – вероятность различий по показателям до лечения; 3) – вероятность различий по показателям с 1 группой после лечения.

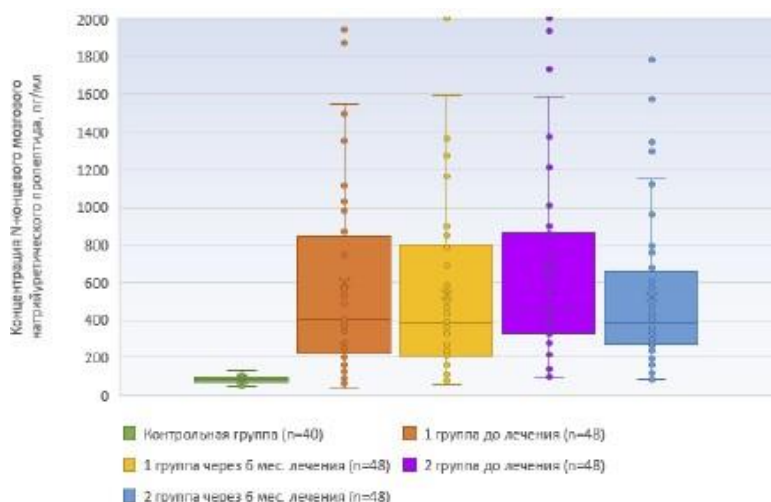


Рис. 2. Уровень NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Уровень другого маркера состояния сердечно-сосудистой системы – альдостерона, после 6 месяцев снизился в группе больных с СД 2 типа, дополнительно принимавших сакубитрил (Рис. 4). Так, в 1 группе концентрация альдостерона составила

$144,15 \pm 58,04$ пг/мл, во 2 группе – $133,73 \pm 52,05$ пг/мл ($p = 0,008$ в сравнении с показателем до лечения), что может указывать на наличие дополнительного кардиопротективного эффекта комбинации валсартана с сакубитрилом и амлодипина.

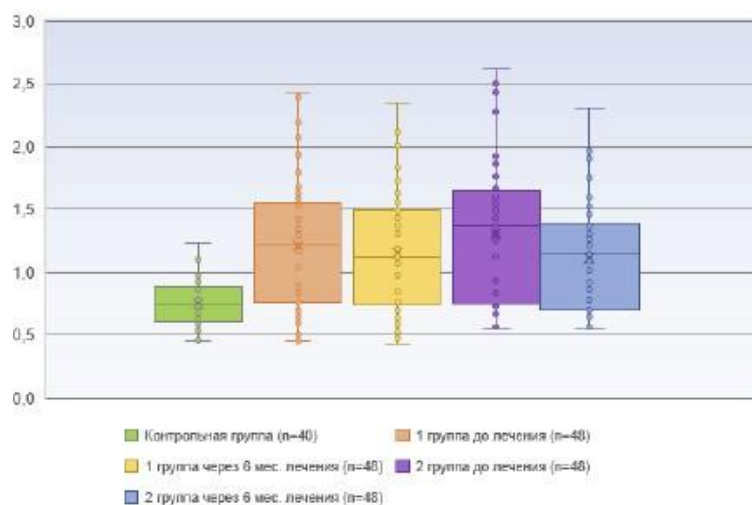


Рис. 3. Уровень цистатина С у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные повышения уровней кардиомаркеров NT-proBNP, цистатина С и альдостерона подтверждают наличие сочетанного повреждения почек и сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 типа.

Общепризнанным маркером острой и ХСН, а также независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности, в том числе и среди лиц с почечной недостаточностью, является

NT-proBNP. Он выводится почками и поэтому в литературе высказывались предположения о том, что повышение уровня NT-proBNP у больных с почечной патологией не может быть критерием в диагностике СН [1; 11]. Однако в ряде исследований установлено, что повышение уровня NT-proBNP у больных с патологией почек несет важную клиническую информацию. Повышенный уровень NT-proBNP, регистрировавшийся в ходе исследования, указывает на функциональную нагрузку миокарда. В ряде крупных международных исследований

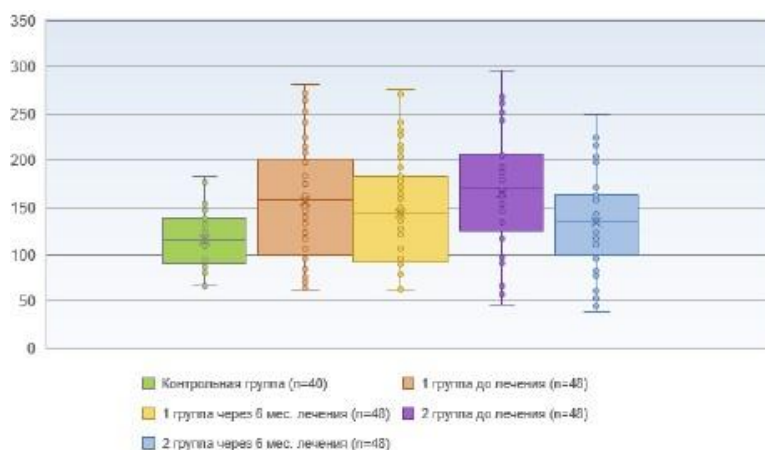


Рис. 4. Уровень альдостерона у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; 1) – вероятность различий по показателям с контрольной группой; 2) – вероятность различий по показателям до лечения.

было показано, что NT-proBNP может рассматриваться как прогностический значимый маркер летальности от сердечно-сосудистых заболеваний пациентов с диабетической нефропатией при отсутствии симптомов СН. Так, у больных СД и диагностированной нефропатией уровень NT-proBNP < 110 пг/л был ассоциирован с более низким показателем выживаемости, аналогичным пациентом с СД без нефропатии. Увеличение концентрации NT-proBNP > 787 пг/мл обладает прогностической значимостью в отношении развития не только СН, но жизнеугрожающих аритмий [9].

Цистатин С используется как маркер повышенного сердечно-сосудистого риска, включая пациентов, которые относятся к категории относительно низкой вероятности развития ССЗ в соответствии со значениями креатинина и СКФ. Цистатин С является более чувствительным и надежным маркером почечной дисфункции благодаря свободной фильтрации в клубочках, полной реабсорбции и катаболизму в проксимальных канальцах, отсутствия канальцевой секреции [10]. При этом цистатин С, как и другие ингибиторы эластолитических протеаз, непосредственно вовлечены в атеросклеротический процесс. Провоспалительные цитокины, участвующие в развитии атеросклероза, стимулируют образование лизосомальных катепсинов и повышение плазменной концентрации ингибитора катепсинов – цистатина С. Тем самым цистатин С блокирует повреждающее повышение эластолитической активности катепсинов, а, следовательно, формирование и разрыв атеросклеротических бляшек [6]. В связи с этим, некоторые авторы указывают, что уровень цистатина С ниже референсных значений способен повышать сердечно-сосудистые риски [2; 13].

Альдостерон, продукция которого регулируется ренином и ангиотензином II, является инте-

гральным показателем состояния сосудов, сердца, а также почечной паренхимы [5; 7]. Рецепторы к альдостерону обнаружены не только в почках, но также в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, миокарде и головном мозге. Гиперальдостеронемия активирует симпатическую нервную систему, усиливает свободнорадикальное окисление [4]. В экспериментальных моделях было показано, что при длительном (более 3 недель) повышении концентрации альдостерона в крови происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией кардиального фиброза, процессов периваскулярного фиброобразования вокруг как крупных, так и мелких сосудов. Описанные в литературе доклинические исследования показали, что гиперактивация минералокортикоидных рецепторов играет ключевую роль в патогенезе ремоделирования сердца у пациентов с ХСН [3].

Шестимесячная терапия комбинацией антигипертензивных препаратов валсартаном и амлодипином и валсартаном сакубитрилом и амлодипином больным СД 2 типа в одинаковой степени эффективна в отношении стабилизации АД и снижении некоторых сердечно-сосудистых маркеров (NT-proBNP и цистатин С). Однако наилучшим эффектом все же обладает комбинация валсартан сакубитрил и амлодипин в связи с тем, что на фоне вышеуказанных изменений дополнительно происходит снижение альбуминурии и гиперальдостеронемии. Это возможно является преимуществом данной комбинации.

ВЫВОДЫ

Кардиальные маркеры NT-proBNP, цистатин С, альдостерон, являются интегральными показателями риска развития сердечно-сосудистой и почечной дисфункций, а их повышение у больных СД 2 типа указывает на высокую вероятность про-

грессирования вторичного кардио-ренального синдрома.

Проводимая шестимесячная терапия, комбинацией антигипертензивных препаратов валсартаном и амлодипином и валсартаном сакубитрилом и амлодипином больным СД 2 типа, одинаково эффективно снижает АД, при этом значительно снижаются NT-proBNP и цистатин С на фоне повышения СКФ.

У больных, получавших комбинацию валсартан, сакубитрил и амлодипин, отмечалась более выраженная динамика снижения альбуминурии и уровня альдостерона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбук О. А. Кардиоренальный синдром: основные проблемы диагностики и лечения. Медицинские новости. 2018;3:60-65.
2. Давыдов В. В., Арехина Е. Л. Роль цистатина с в ранней диагностике прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Consillium Medicum. 2018;20(12):30-34. doi:10.26442/20751753.2018.12.180155.
3. Кукес В. Г., Прокофьев А. Б., Жестовская А. С., Смирнов В. В. Повышение секреции альдостерона у больных с хронической сердечной недостаточностью и пути ее нормализации. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(3):64-66.
4. Медведева Е. А., Шилиева Н. В., Исхаков Э. Н., Шукин Ю. В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. Российский кардиологический журнал. 2017;141(1):136-141. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-136-141.
5. Скворцов В. В., Молчанова И. В. Место и роль антагонистов альдостерона в лечении артериальной гипертензии. Терапевт. 2019;7:55-61.
6. Таглиери Н., Кениг В., Каски К. Цистатин С и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Лабораторная медицина за рубежом. 2012;55(11):1932-1943.
7. Шевелек А. Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):10-16. doi:10.15829/1560-4071-2021-3991.
8. Beltran P., Palau P., Domínguez E. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: A pilot study. International Journal of Cardiology. 2018;252:136-139. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.074.

9. Bohm M., Young R., Jhund P. S. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. European Heart Journal. 2017;38(15):1132-1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehw570.

10. Champion C. G., Sanchez-Ferraz O., Batchu S. N. Potential role of serum and urinary biomarkers in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy. Can. J. Kidney Health Dis. 2017;4:435-537. doi:10.1177/2054358117705371.

11. Nishikimi T., Inaba-Iemura C., Ishimura K. Natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor-A (NPR-A) system has inhibitory effects in renal fibrosis in mice. Regul Pept. 2009;154(1-3):44-53. doi: 10.1016/j.regpep.2009.02.006

12. Seferovic P. M., Petrie M. C., Filippatos G. S. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(5):853-872. doi: 10.1002/ejhf.1170.

13. Tucker P. S., Scanlan A. T., Dalbo V. J. Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease. Oxid. Med. Cell. Longev. 2015;2015:853-58. doi:10.1155/2015/806358.

REFERENCES

1. Barbuk O. A. Cardiorenal syndrome: main problems of diagnosis and treatment. Meditsinskiye novosti. 2018;3:60-65 (In Russ.).
2. Davydov V. V., Arekhina E. L. The role of cystatin C in the early diagnosis of the progression of chronic kidney disease in patients with acute decompensation of chronic heart failure. Consillium Medicum. 2018;20(12):30-34 (In Russ.). doi:10.26442/20751753.2018.12.180155.
3. Kukes V. G., Prokofiev A. B., Zhestovskaya A. S., Smirnov V. V. Increased secretion of aldosterone in patients with chronic heart failure and ways to normalize it. Clinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2016;25(3):64-66 (In Russ.).
4. Medvedeva E. A., Shilyaeva N. V., Iskhakov E. N., Shchukin Yu. V. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis, prognosis and treatment options. Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal. 2017;1(141):136-141 (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2017-1-136-141.
5. Skvortsov V. V., Molchanova I. V. Place and role of aldosterone antagonists in the treatment of arterial hypertension. Terapevt. 2019;7:55-61 (In Russ.).
6. Taglieri N., Koenig V., Kaski K. Cystatin C and the risk of cardiovascular disease. Laboratornaya meditsina za rubezhom. 2012; 11 (55): 1932-1943 (In Russ.).

1. Shevelek A.N. The relationship of plasma aldosterone levels and carbohydrate metabolism indicators in chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Rossiyskiy meditsinskiy jurnal*. 2021;1(26):10-16 (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2021-3991.
 2. Beltran P., Palau P., Domínguez E. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: A pilot study. *International Journal of Cardiology*. 2018;252:136-139. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.074.
 3. Bohm M., Young R., Jhund P. S. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *European Heart Journal*. 2017;38(15):1132-1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehw570.
 4. Champion C. G., Sanchez-Ferraz O., Batchu S. N. Potential role of serum and urinary biomarkers in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2017;4:435-537. doi:10.1177/2054358117705371.
 5. Nishikimi T., Inaba-Iemura C., Ishimura K. Natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor-A (NPR-A) system has inhibitory effects in renal fibrosis in mice. *Regul Pept.* 2009;154(1-3):44-53. doi: 10.1016/j.regpep.2009.02.006.
 6. Seferovic P. M., Petrie M. C., Filippatos G. S. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):853-872. doi: 10.1002/ejhf.1170.
 7. Tucker P. S., Scanlan A. T., Dalbo V. J. Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015;2015:853-58. doi:10.1155/2015/806358.

