

UDC: 616.12-039:616.61-008.83-074:577.112

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.38-47](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.38-47)

Received: March 10, 2023

Accepted: April 21, 2024

Кардіоренальний синдром. Прогностичне значення ниркових біомаркерів

Нечай Катерина, Мостбауер Галина, Руденко Юлія, Москаленко Юлія,
Шевчук Михайло

Кафедра внутрішньої медицини №2, Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Nechai Kateryna

E-mail: katemam4ur@ukr.net

Анотація: кардіоренальний синдром включає в себе спектр розладів серця і нирок, при яких гостра або хронічна дисфункція одного органу може привести до розвитку гострого чи хронічного порушення функції іншого органу та зміни гемодинаміки, спричинені активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, порушенням обміну речовин, запаленням тощо. Метою даної статті є аналіз і систематизація наявних сучасних наукових даних щодо ролі ниркових біомаркерів у стратифікації ризику розвитку, смертності та повторних госпіталізацій з приводу кардіоренального синдрому. Кардіоренальний синдром погіршує прогноз хворих, підвищує смертність, захворюваність і частоту повторних госпіталізацій, тому велике значення має стратифікація ризику його розвитку та рання діагностика з метою своєчасного призначення лікування та покращення прогнозу. Незважаючи на сучасні терапевтичні стратегії лікування, смертність пацієнтів із кардіоренальним синдромом залишається високою. Слід зазначити, що сироватковий креатинін все ще залишається «золотим стандартом» діагностики ушкодження нирок, хоча він є малочутливим і не завжди надійним, зокрема, тому, що його концентрація залежить від статі, характеру харчування, розвитку мускулатури, каналцевої секреції. В зв'язку з чим наразі відбувається пошук і вивчення нових показників гострого ураження нирок, зокрема, біомаркерів порушення функції та цілісності клубочків нирок: цистатину С, проенкефаліну А плазми, галектину 3, маркерів порушення цілісності каналців нирок: N-ацетил-бета-D-глюкозамінідазу, ліпокаліну, пов'язаному з нейтрофільною желатиназою, молекули ураження нирок-1 та ін. Літературні дані свідчать про те, що деякі з цих нових біомаркерів є надійними предикторами розвитку ураження нирок та можуть використовуватися для оцінки прогнозу таких хворих.

Ключові слова: альбумінурія, біомаркери, галектин-3, гостре ураження нирок, кардіоренальний синдром, креатинін, серцева недостатність, серцево-судинні захворювання, цистатин С, швидкість клубочкової фільтрації

Вступ

Кардіоренальний синдром (КРС) – це група патологічних станів з поєднанням дисфункції нирок та серця, при котрих гостра або хронічна недостатність одного з органів

спричиняє гостру або погіршує перебіг хронічної недостатності іншого (Cortesi, Ibrahim, Rivera, & Hernandez, 2017; Ronco et al., 2010). Близько 4,5% людей у загальній популяції мають швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)

<60 мл/хв/1,73 м², що зазвичай розглядається як хронічна хвороба нирок (ХХН). Водночас понад 50% пацієнтів із гострою та хронічною серцевою недостатністю (СН) мають подібне зниження ШКФ (Damman & Testani, 2015).

З огляду на часту необхідність в госпіталізації та високий рівень смертності цієї когорти пацієнтів, виявлення КРС та належна стратифікація ризику має велике значення. Визначення ниркових біомаркерів є корисним як для діагностики КРС, так і для оцінки прогнозу та подальшого лікування пацієнтів (Fu, Zhao, Ye, & Luo, 2018). Біомаркери можуть спростити оцінку потреби в повторних госпіталізаціях через декомпенсацію хронічної СН та прогресування ХХН (Brankovic et al., 2018; Damman et al., 2014; Sokolski et al., 2017).

Мета

Проаналізувати наявну інформацію щодо ниркових біомаркерів, оцінити їх роль, а також обмеження для ранньої діагностики КРС, розглянути прогностичну цінність для стратифікації ризику щодо його виникнення, рівня смертності, розвитку ускладнень і віддалених наслідків.

Матеріали та методи

Проведений аналіз наукових публікацій за 2008-2022 роки, розміщених у міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, National Library of Medicine, ScienceDirect, ResearchGate, Wiley Online Library і Google Scholar за ключовими словами «кардіоренальний синдром», «гостра серцева недостатність», «хронічна серцева недостатність», «гостре ураження нирок», «хронічна хвороба нирок» та «біомаркер». Пошук здійснювався чотирма незалежними авторами. Для аналізу вибрано 89 джерел, з них використано 34, які відповідали критеріям пошуку.

Огляд і обговорення

Важливу роль у патогенезі КРС відіграють порушення гемодинаміки, нейрогормональна активація, зокрема, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зміни метаболізму та імунної відповіді, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, запалення, фіброз та ін. (Clementi, Virzi, Battaglia, & Ronco, 2019; Ma K., Gao, Xu, Liang, & Ma G., 2022; Rangaswami et al., 2019; Savira et al., 2020).

Маркери цих процесів, як і маркери пошкодження та порушення функції нирок, запропоновані для діагностики, призначення терапії та оцінки прогнозу пацієнтів із КРС (Fu et al., 2018; Rangaswami et al., 2019; табл. 1).

З огляду на відмінності у патогенетичних механізмах, типах та варіантах поєднання дисфункції серця і нирок, у 2008 р. Ronco, Naario, House, Anavekar, & Bellomo визначили 5 різновидів КРС:

- Тип 1 (гострий КРС) – гостре ураження нирок (ГУН), що спричинене гострою серцевою недостатністю (ГСН).
- Тип 2 (хронічний КРС) – ХХН, що спричинена хронічною серцевою недостатністю (ХСН).
- Тип 3 (гострий ренокардіальний синдром) – ГСН, що обумовлена ГУН
- Тип 4 (хронічний ренокардіальний синдром) – ХСН, як результат ХХН.
- Тип 5 (вторинний КРС) – поєднане ураження серця та нирок на тлі інших захворювань (цукровий діабет, амілоїдоз, сепсис).

Біомаркери функції

та цілісності клубочків нирок

За даними проспективного когортного дослідження Bio-SHiFT (Brankovic et al., 2018) у пацієнтів із ХСН підвищення рівня креатиніну та зниження розрахованої ШКФ (рШКФ) на 20% протягом періоду спостереження (2,2 роки) були предикторами досягнення комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смертність, госпіталізація з приводу СН, імплантація пристрою підтримки лівого шлуночка, трансплантація серця) із відношенням ризиків (ВР) 1,18 (95% довірчий інтервал, ДІ 1,07–1,31) та 1,13 (95% ДІ 1,05–1,23) відповідно. Необхідно відмітити, що зростання рівня цистатину С на 20% було кращим предиктором досягнення комбінованої кінцевої точки у цієї когорти пацієнтів, порівняно з креатиніном і рШКФ із ВР 2,41 проти 1,18 і 1,13.

Metra et al. (2012) повідомляють, що рШКФ за креатиніном (рШКФ_{кр}) не є незалежним предиктором смертності та повторної госпіталізації протягом 1 року в пацієнтів з ГСН, а лише має додаткову прогностичну цінність при наявності стійких ознак застійних явищ.

Таблиця 1. Основні дослідження з вивчення прогностичної цінності ниркових біомаркерів

Біомаркер	Кінцеві точки	Джерело	Досліджувана група
Біомаркери функції та цілісності клубочків нирок			
Сироватковий креатинін та рШКФкр	<ul style="list-style-type: none"> ● госпіталізація з приводу СН ● серцева смерть ● встановлення допоміжного пристрою лівого шлуночка ● трансплантація серця ● смертність від усіх причин 	Brankovic et al., 2018	Пацієнти із ХСН
		Metra et al., 2012	Пацієнти із ГСН
Цистатин С	<ul style="list-style-type: none"> ● госпіталізація з приводу СН ● серцева смерть ● встановлення допоміжного пристрою лівого шлуночка ● трансплантація серця ● смертність від усіх причин 	Brankovic et al., 2018; Lees et al., 2019	Пацієнти із ХСН
Альбмініурія	<ul style="list-style-type: none"> ● смертність від усіх причин ● смертність від ССЗ і госпіталізація з приводу ССЗ 	Liang et al., 2021; Selvaraj et al., 2018; Shuvy et al., 2020	Пацієнти із ХСН
		Koyama et al., 2013; Wang et al., 2021	Пацієнти із ГСН
		Park et al., 2022	Загал. популяція
Gal-3	<ul style="list-style-type: none"> ● погіршення функції нирок ● смертність від усіх причин ● госпіталізація з приводу СН ● смертність через ССЗ 	Caravaca Perez et al., 2022	Пацієнти із ГСН
		Shi et al., 2022	Пацієнти із ХСН
P-PENK	<ul style="list-style-type: none"> ● смертність від усіх причин ● внутрішньолікарняна летальність ● повторна госпіталізація з приводу СН протягом 1 року 	Jäntti, T. et al., 2021; Ng et al., 2017	Пацієнти із ГСН
		Arbit et al., 2016	Пацієнти із ХСН
Біомаркери пошкодження ниркових каналців			
KIM-1	<ul style="list-style-type: none"> ● госпіталізація з приводу СН ● серцева смерть ● встановлення допоміжного пристрою лівого шлуночка ● трансплантація серця 	Brankovic et al., 2018	Пацієнти із ХСН
		Josa-Laorden et al., 2022	Пацієнти із ГСН
NAG	<ul style="list-style-type: none"> ● госпіталізація з приводу СН ● серцева смерть ● встановлення допоміжного пристрою лівого шлуночка ● смертність від усіх причин ● повторна госпіталізація з приводу СН 	Brankovic et al., 2018; Jungbauer et al., 2011	Пацієнти із ХСН
NGAL	<ul style="list-style-type: none"> ● смертність від усіх причин 	Brankovic et al., 2018	Пацієнти із ХСН
		Jäntti, T. et al., 2021; Sokolski et al., 2017	Пацієнти із ГСН

Примітки. ГСН – гостра серцева недостатність; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ХСН – хронічна серцева недостатність; рШКФкр – швидкість клубочкової фільтрації, розрахована за креатиніном; Gal-3 – галектин-3; KIM-1 – молекула ураження нирок – 1; NAG – N-ацетил-бета-D-глюкозамінідаза; NGAL – ліпокалін, пов’язаний з нейтрофільною желатиназою; P-PENK – проенкефалін А плазми.

Пацієнти з погіршенням ниркової функції, що визначалася за абсолютним підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові на $\geq 0,3$ мг/дл під час госпіталізації, і без застійних явищ мали подібні результати, що і пацієнти без погіршення ниркової функції і без застійних явищ. Ризик настання кінцевої точки був підвищеним у пацієнтів лише з персистуючими застійними явищами, а також у пацієнтів з погіршенням ниркової функції і застійними явищами (ВР 1,39; 95% ДІ 0,88-2,2 при багатofакторному аналізі смертності і повторних госпіталізацій).

Lees et al. (2019) довели сильніший зв'язок між ШКФ, розрахованої за цистатином С (рШКФ_{цис}), серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), серцево-судинною смертністю та смертністю від усіх причин, порівняно з рШКФ_{кр}. Схожі результати отримали Cheang et al. (2020) у проспективному дослідженні із залученням 354 пацієнтів із гострою СН, за даними котрого прогностична цінність рШКФ_{цис} для віддаленої смертності була вищою, ніж рШКФ_{кр} та рШКФ за креатиніном-цистатином С (рШКФ_{кр-цис}).

Альбумінурія біомаркером пошкодження клубочків. Liang, Liu, Wang, Yu, H., & Yu J. (2021) у мета-аналізі 11 досліджень продемонстрували статистично значущу залежність між підвищенням ризику смертності від усіх причин та мікроальбумінурією (ВР 1,54; 95% ДІ 1,23-1,93, $p=0,0002$) і макроальбумінурією (ВР 1,76; 95% ДІ 1,21-2,56, $p = 0,003$) у пацієнтів з ХСН. Окрім того, мікроальбумінурія асоціювалась із підвищенням серцево-судинної смертності (ВР 1,52; 95% ДІ 1,10–2,10; $p = 0,01$) і серцево-судинної смертності та госпіталізації з приводу ХСН (ВР 2,49; 95% ДІ 1,04–5,96; $p = 0,04$), а протеїнурія – зі смертністю при СН (ВР 1,54; 95% ДІ, 1,28-1,84; $p < 0,00001$). Shuvy, Zwas, Lotan, Keren, & Gotsman у 2020 році, дослідивши когорту із 4668 хворих із ХСН, встановили, що пацієнти із мікро- та макроальбумінурією (38% та 17% із залучених у дослідження відповідно) мали значно підвищений ризик смерті та госпіталізації, спричинений ССЗ, ВР за наявності мікроальбумінурії складав 1,18 (95% ДІ 1,18-1,38; $p = 0,03$), макроальбу-

мінурії – 1,33; (95% ДІ 1,10-1,61; $p < 0,001$). Дослідження Koyama, Sato, Tanada, Fujiwara & Takatsu (2013), котре включає 115 госпіталізованих хворих з приводу ГСН, показує, що 69% пацієнтів мали підвищений рівень екскреції альбуміну в сечі в перший день госпіталізації. Зокрема, у 42% хворих було виявлено макроальбумінурію і у 27% – мікроальбумінурію. На сьомий день від початку лікування альбумінурія зберігалась лише у 40% пацієнтів із ГСН ($P < 0,0001$), що підкреслює значення цього маркера і для оцінки ефективності лікування у пацієнтів. Варто зазначити, що зниження рівня екскреції альбуміну в сечі корелювало із зниженням концентрації N-кінцевого поліпептиду натрійдиуретичного гормону (NT-pro BNP) (ВР 0,384; ДІ 95% 0,087-0,680; $p = 0,013$). Пацієнтами із ГСН та альбумінурією, порівняно із пацієнтами без альбумінурії, мають в 1,47 рази вищий ризик смерті від усіх причин або трансплантації серця/встановлення допоміжного пристрою лівого шлуночка (95% ДІ 1,26-1,71, $P < 0,001$), з відношенням ризиків (ВР) 1,42 (95% ДІ 1,21-1,66) та 1,74 (95% ДІ 1,33-2,26) у пацієнтів з мікроальбумінурією та макроальбумінурією, відповідно ($P < 0,001$) (Wang et al., 2021). Дослідження TOPCAT (Selvaraj et al., 2018), за участі 1175 пацієнтів, зокрема, 35% з мікроальбумінурією і 13% – з макроальбумінурією, показало, що обидва чинники незалежно асоціювались з несприятливими серцево-судинними подіями (ВР 1,67: 95% ДІ 1,22–2,28 та ВР 1,74; 95% ДІ 1,15–1,86, відповідно). Park et al. у 2022 році продемонстрували у ретроспективному когортному дослідженні, до котрого залучили 1025340 жителів Кореї, що транзиторна альбумінурія була пов'язана зі смертністю від усіх причин (ВР 1,34; 95% ДІ 0,96–1,88, $p = 0,090$), серцево-судинною смертністю (ВР 1,76; 95% ДІ 1,01–3,08, $p = 0,048$) та більш частими випадками ХСН (ВР 1,28; 95% ДІ 1,15–1,43, $p < 0,001$).

Запальний біомаркер галектин-3 (Gal-3) – це глікопротеїн, що синтезується активованими ангіотензином II і альдостероном макрофагами та сприяє фіброзу у різних органах, зокрема, в серці та нирках (Caravaca Perez et al., 2022; Ronco, Ciccoira & McCullough, 2012).

Gal-3 асоціюється з розвитком і прогресуванням СН та є маркером високої смертності пацієнтів із гострою СН та нирковою дисфункцією (ВР 1,010; 95% ДІ 1,001-1,019, $p = 0,033$) (Caravaca Perez et al., 2022). У 2022 році Shi et al. за даними мета-аналізу 27 досліджень продемонстрували, що високі рівні Gal-3 у плазмі крові у пацієнтів із ХСН із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка асоціюються з високим ризиком смертності від усіх причин (ВР 1,55; 95% ДІ 1,27-1,87, $p = 0,138$) і серцево-судинної смертності та госпіталізації з приводу СН (ВР 1,71; 95% ДІ 1,51-1,94, $p = 0,036$).

Проенкефалін А плазми (P-PENK) є ендогенним опіоїдом, що чинить опосередкований опіоїдними рецепторами депресивний вплив на функцію нирок і серця та може використовуватися як маркер активності ендогенної опіоїдної системи (Beunders et al., 2017; Ng et al., 2014). Дослідження Ng et al. (2017) із залученням 1908 пацієнтів із ГСН довело, що P-PENK є сильним незалежним предиктором 1-річної смертності від усіх причин ($p < 0,0005$), композитної кінцевої точки (смертність впродовж 1 року та/або госпіталізації з приводу СН) (ВР 1,27; 95% ДІ 1,10-1,45, $p = 0,001$) та погіршення ниркової функції (ВР 1,58; 95% ДІ 1,24-2,00, $p < 0,0005$). Jäntti. et al. (2021) у дослідженні, присвяченому вивченню прогностичної цінності P-PENK і ліпокаліну, асоційованого з нейтрофільною желатиназою плазми (P-NGAL), щодо ризику розвитку ГУН і смертності в пацієнтів з кардіогенним шоком встановили, що високі рівні P-PENK і P-NGAL на момент госпіталізації та через 24 години асоціювались із високим ризиком 90-денної смертності від усіх причин (некориговані ВР через 24 години після госпіталізації склали 5,6 (95% ДІ 3,1-10,7, $p < 0,001$) і 5,2 (95% ДІ 2,8–9,8, $p < 0,001$) відповідно).

Одноцентрове проспективне когортне дослідження за участі 200 амбулаторних пацієнтів з ХСН продемонструвало значну прогностичну цінність визначення рівня PENK щодо розвитку великих несприятливих серцево-судинних подій (ВР 3,0; 95% ДІ 1,4-6,7, $P \leq 0,003$) (Arbit et al., 2016).

Біомаркери пошкодження ниркових каналців

Трансмембранний глікопротеїн, так звана молекула пошкодження нирок-1 (КІМ-1), експресується епітелієм проксимальних каналців нирки у відповідь на пошкодження та сприяє фагоцитозу апоптичних каналцевих клітин (Chung et al., 2022). Brankovic et al. (2018), встановили, що у пацієнтів із ХСН вищі рівні КІМ-1 були пов'язані зі зростанням ризику настання комбінованої кінцевої точки (ВР 1,08; 95% ДІ 1,04-1,11). У пацієнтів, які не досягли комбінованої кінцевої точки, рівень КІМ-1 був нижчим і, навіть, дещо знизився під час спостереження. Високі рівні КІМ-1 в сечі свідчать про підвищений ризик смертності саме протягом перших 4 місяців після виписки у пацієнтів із гострою декомпенсацією ХСН (ВР на 4-му місяці становить 3,17, тоді як на 12-му – лише 1,97) та є предиктором передчасної смерті навіть у пацієнтів, що не мають значного зниження рШКФ (Josa-Laorden et al., 2022).

Лізосомальний фермент щіткової облямівки N-ацетил-бета-D-глюкозамінідаза (NAG) експресується переважно на проксимальних тубулярних клітинах (Chung et al., 2022). Дослідження Brankovic et al. (2018) встановило кореляцію рівнів NAG із комбінованою кінцевою точкою, подібною до такої у КІМ-1 (ВР 1,06; 95% ДІ 1,01–1,11). У пацієнтів, які досягли комбінованої кінцевої точки, спостерігали у середньому вищі базові рівні NAG, які ще більше зростали з наближенням кінцевої точки. У пацієнтів, які не досягли кінцевої точки, рівні NAG були нижчими та знижувалися під час спостереження. Підвищені рівні NAG у сечі пацієнтів із ХСН за даними дослідження Jungbauer et al. (2011), були предиктором смертності від усіх причин і повторної госпіталізації з приводу СН ($P = 0,043$).

Пов'язаний з нейтрофільною желатиназою білок ліпокалін (NGAL) синтезується незрілими нейтрофілами, епітеліальними клітинами (включно з епітелієм ниркових каналців) і кардіоміоцитами у відповідь на запалення (Chung et al., 2022). У дослідженні Sokolski et al. (2017) за участі 132 пацієнтів із ГСН підвищені рівні NGAL у сечі при поступленні

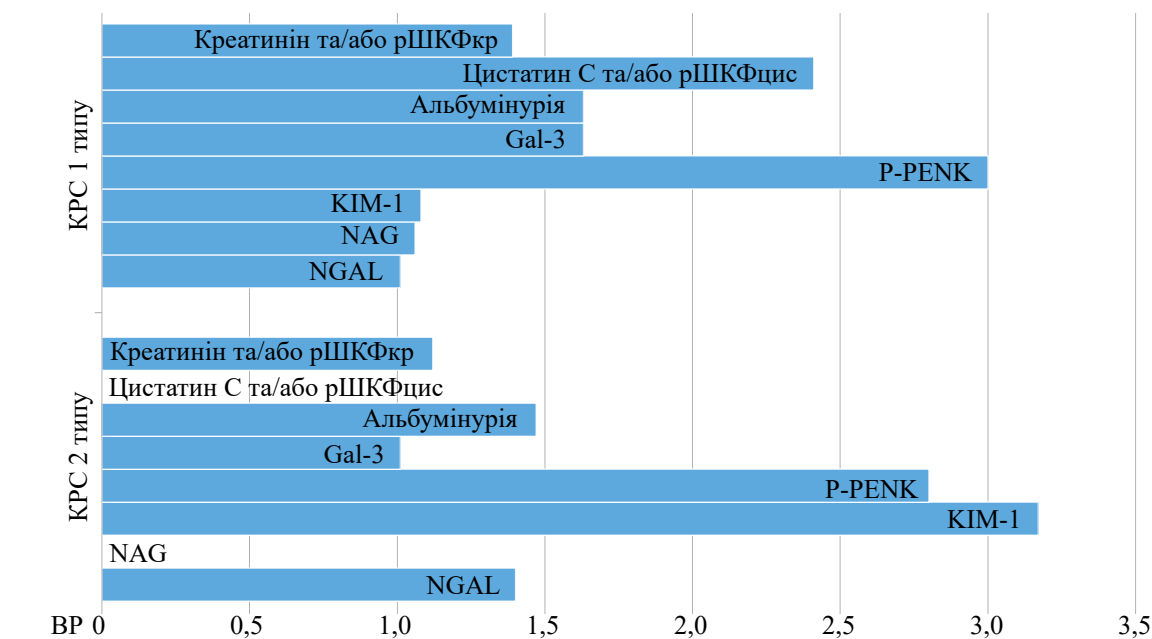
(BP 1,39; 95% ДІ 1,03-1,87; $p = 0,031$) та на 2-й (BP 1,35; 95% ДІ 1,04-1,74; $p = 0,022$) і на 3-й день госпіталізації (BP 1,45; 95% ДІ 1,09-1,92; $p = 0,011$) були предикторами смертності. Аналогічні результати продемонструвало дослідження Jäntti et al. (2021), відповідно до якого підвищені рівні NGAL у пацієнтів із кардіогенним шоком вказували на високий ризик 90-денної смертності від усіх причин. Дослідження Brankovic et al. (2018) встановило, що для пацієнтів із ХСН рівні NGAL у плазмі крові та сечі не мають чіткої кореляції із досягненням кінцевих точок (BP 1,01; ДІ 1,00-1,02, $p = 0,08$ та BP 1,08; ДІ 1,04-1,11, $p < 0,001$, відповідно).

Обговорення

Традиційні біомаркери, що є загальнови-знаними показниками для діагностики дисфункції нирок, такі як сироватковий креатинін та рШКФ не є ідеальними для оцінки прогнозу пацієнтів, оскільки на їх рівні впливає ціла низка факторів. Так, рівень цистатину-С сироватки крові на відміну від креатиніну, не залежить від статі, характеру харчування, розвитку мускулатури та каналцевої секреції, тому може бути кращим біомаркером ГУН, ХХН та необхідності замісної ниркової терапії (Medić et al., 2016, Slocum, Heung, & Pennathur, 2012). Прогностична цінність рШКФ_{кр} може бути вищою при комплексній оцінці її разом із такими

клінічними даними, як наявність стійких ознак застійних явищ у пацієнтів із ГСН (Metra et al., 2012). Альбумінурія є дешевим і широко-доступним біомаркером, цінним не лише визначення прогнозу, а і для оцінки ефективності лікування у пацієнтів (Koyama, Sato, Tanada, Fujiwara & Takatsu, 2013). Висока інформативність при поєднаній оцінці рШКФ та альбумінурії (Lees et al., 2019), низька вартість та простота виконання цих досліджень, роблять зазначені показники доцільним вибором для оцінки прогнозу пацієнтів у рутинній практиці.

Хоча нові біомаркери є більш чутливими та специфічними за традиційні та майже не залежать від впливу зовнішніх та внутрішніх чинників, не всі вони однаково цінні для оцінки прогнозу пацієнтів при різних типах КРС. Так, при КРС 1 типу Gal-3 не продемонстрував вищої інформативності для оцінки прогнозу, ніж інші біомаркери, в тому числі сироватковий креатинін та рШКФ_{кр}, а дані щодо значення NAG у пацієнтів із ГСН у дослідженнях практично відсутні. Велике проспективне когортне дослідження Bio-SHiFT за даними Brankovic et al. (2018) не довело значно вищої цінності KIM-1, NAG та NGAL, ніж креатинін та/або рШКФ_{кр} у пацієнтів із ХСН. Порівняння прогностичної цінності всіх описаних біомаркерів для КРС 1 та 2 типу з врахуванням BP наведено на малюнку 1.



Малюнок 1. Порівняння прогностичної цінності різних біомаркерів при КРС 1 та 2 типу

Висновки

Сьогодні існує багато доказів того, що цистатин С, альтернативні методи розрахунку ШКФ, альбумінурія, Gal-3, P-PENK, NGAL і KIM-1 є корисними сироватковими та/або сечовими біомаркерами для ранньої діагностики КРС, прогнозування і стратифікації ризику пошкодження нирок у пацієнтів з СН, рівня смертності, розвитку ускладнень і віддалених наслідків. Незважаючи на доведену високу цінність та інформативність деяких нових ниркових біомаркерів, на даному етапі вони не можуть замінити сироватковий креатинін та рШКФ_{кр} в рутинній практиці, проте здатні відігравати важливу додаткову роль в стратифікації ризику пацієнтів. Зміна в динаміці рівнів цих біомаркерів також корисна для діагностики та модифікації лікування пацієнтів з КРС або ризиком його розвитку. Поєднання відомих і нових ниркових біомаркерів однозначно є інформативним та повинне застосовуватись у клінічній практиці для оцінки прогнозу пацієнтів із КРС, однак необхідні подальші дослідження для кращого їх вивчення та порівняння.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

У представлений роботі немає конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Усі автори прочитали та затвердили остаточну версію рукопису. Усі автори погодилися опублікувати цей рукопис.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0003-0645-4479](https://orcid.org/0000-0003-0645-4479) (A, B, C, D, F) Nechai Kateryna

[0000-0002-0142-0416](https://orcid.org/0000-0002-0142-0416) (A, B, D, E, F) Mostbauer Halyna

[0000-0001-7274-9043](https://orcid.org/0000-0001-7274-9043) (A, E, F) Rudenko Iuliia

[0000-0002-2762-1240](https://orcid.org/0000-0002-2762-1240) (A, B, D, F) Moskalenko Yulia

(A, B, D, F) Shevchuk Mykhailo

A – Концепція та дизайн роботи, B – Збір та аналіз даних, C – Відповідальність за статистичний аналіз, D – Написання статті, E – Критичний огляд, F – Остаточне затвердження статті

ЛІТЕРАТУРА

- Arbit, B., Marston, N., Shah, K., Lee, E. L., Aramin, H., Clopton, P., & Maisel, A. S. (2016). Prognostic Usefulness of Proenkephalin in Stable Ambulatory Patients With Heart Failure. *The American journal of cardiology*, 117(8), 1310–1314. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.01.042>
- Beunders, R., Struck, J., Wu, A. H. B., Zarbock, A., Di Somma, S., Mehta, R. L., Koynier, J. L., Nadim, M. K., Maisel, A. S., Murray, P. T., Neath, S. X., Jaffe, A., & Pickkers, P. (2017). Proenkephalin (PENK) as a Novel Biomarker for Kidney Function. *The journal of applied laboratory medicine*, 2(3), 400–412. <https://doi.org/10.1373/jalm.2017.023598>
- Brankovic, M., Akkerhuis, K. M., van Boven, N., Anroedh, S., Constantinescu, A., Caliskan, K., Manintveld, O., Cornel, J. H., Baart, S., Rizopoulos, D., Hillege, H., Boersma, E., Umans, V., & Kardys, I. (2018). Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHiFT study. *Kidney international*, 93(4), 952–960. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.013>
- Caravaca Perez, P., González-Juanatey, J. R., Nuche, J., Matute-Blanco, L., Serrano, I., Martínez Selles, M., Vázquez García, R., Martínez Dolz, L., Gómez-Bueno, M., Pascual Figal, D., Crespo-Leiro, M. G., García-Osuna, Á., Ordoñez-Llanos, J., Cinca Cuscullola, J., Guerra, J. M., & Delgado, J. F. (2022). Renal Function Impact in the Prognostic Value of Galectin-3 in Acute Heart Failure. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 861651. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.861651>
- Cheang, I., Liao, S., Yao, W., Lu, X., Gao, R., Zhou, Y., Zhang, H., & Li, X. (2020). Cystatin C-based CKD-EPI estimated glomerular filtration rate equations as a better strategy for mortality stratification in acute heart failure: A STROBE-compliant prospective observational study. *Medicine*, 99(44), e22996. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022996>
- Chung, E. Y. M., Trinh, K., Li, J., Hahn, S. H., Endre, Z. H., Rogers, N. M., & Alexander, S. I. (2022). Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 868658. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.868658>
- Clementi, A., Virzi, G. M., Battaglia, G. G., & Ronco, C. (2019). Neurohormonal, Endocrine, and Immune Dysregulation and Inflammation in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal medicine*, 9(5), 265–273. <https://doi.org/10.1159/000500715>
- Cortesi, C., Ibrahim, M., Rivera, F. C., & Hernandez, G. A. (2017). Cardiorenal Syndrome, Hemodynamics, and Noninvasive Evaluation. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, 9, 1179559X1774237. <https://doi.org/10.1177/1179559X17742376>

Damman, K., & Testani, J. M. (2015). The kidney in heart failure: an update. *European heart journal*, 36(23), 1437–1444. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv010>

Damman, K., Valente, M. A., Voors, A. A., O'Connor, C. M., van Veldhuisen, D. J., & Hillege, H. L. (2014). Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *European heart journal*, 35(7), 455–469. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/cht386>

Fu, S., Zhao, S., Ye, P., & Luo, L. (2018). Biomarkers in Cardiorenal Syndromes. *BioMed research international*, 2018, 9617363. <https://doi.org/10.1155/2018/9617363>

Jäntti, T., Tarvasmäki, T., Harjola, V. P., Pulkki, K., Turkia, H., Sabell, T., Tolppanen, H., Jurkko, R., Hongisto, M., Kataja, A., Sionis, A., Silva-Cardoso, J., Banaszewski, M., DiSomma, S., Mebazaa, A., Haapio, M., Lassus, J., & CardShock investigators (2021). Predictive value of plasma proenkephalin and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury and mortality in cardiogenic shock. *Annals of intensive care*, 11(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00814-8>

Josa-Laorden, C., Rubio-Gracia, J., Sánchez-Martínez, M., Torcal, P., Garcés-Horna, V., Sola-Martínez, A., Íñigo, P., Giménez-López, I., & Pérez-Calvo, J. I. (2022). Elevated urinary kidney injury molecule 1 at discharge strongly predicts early mortality following an episode of acute decompensated heart failure. *Polish archives of internal medicine*, 132(9), 16284. <https://doi.org/10.20452/pamw.16284>

Jungbauer, C. G., Birner, C., Jung, B., Buchner, S., Lubnow, M., von Bary, C., Endemann, D., Banas, B., Mack, M., Böger, C. A., Riegger, G., & Luchner, A. (2011). Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-β-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *European journal of heart failure*, 13(10), 1104–1110. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr102>

Koyama, S., Sato, Y., Tanada, Y., Fujiwara, H., & Takatsu, Y. (2013). Early evolution and correlates of urine albumin excretion in patients presenting with acutely decompensated heart failure. *Circulation. Heart failure*, 6(2), 227–232. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000152>

Lees, J. S., Welsh, C. E., Celis-Morales, C. A., Mackay, D., Lewsey, J., Gray, S. R., Lyall, D. M., Cleland, J. G., Gill, J. M. R., Jhund, P. S., Pell, J., Sattar, N., Welsh, P., & Mark, P. B. (2019). Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nature medicine*, 25(11), 1753–1760. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0627-8>

Liang, W., Liu, Q., Wang, Q. Y., Yu, H., & Yu, J. (2021). Albuminuria and Dipstick Proteinuria for Predicting Mortality in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 665831. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.665831>

Ma, K., Gao, W., Xu, H., Liang, W., & Ma, G. (2022). Role and Mechanism of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Onset and Development of Cardiorenal Syndrome. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*, 3239057. <https://doi.org/10.1155/2022/3239057>

Medić, B., Rovcanin, B., Vujovic, K. S., Obradovic, D., Duric, D., & Prostran, M. (2016). Evaluation of Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury: The Possibilities and Limitations. *Current medicinal chemistry*, 23(19), 1981–1997. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160210130256>

Metra, M., Davison, B., Bettari, L., Sun, H., Edwards, C., Lazzarini, V., Piovaneli, B., Carubelli, V., Bugatti, S., Lombardi, C., Cotter, G., & Dei Cas, L. (2012). Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circulation. Heart failure*, 5(1), 54–62. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413>

Ng, L. L., Sandhu, J. K., Narayan, H., Quinn, P. A., Squire, I. B., Davies, J. E., Bergmann, A., Maisel, A., & Jones, D. J. (2014). Proenkephalin and prognosis after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(3), 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.037>

Ng, L. L., Squire, I. B., Jones, D., Cao, T. H., Chan, D., Sandhu, J. K., Quinn, P. A., Davies, J. E., Struck, J., Hartmann, O., Bergmann, A., Mebazaa, A., Gayat, E., Arrigo, M., Akiyama, E., Sabti, Z., Lohrmann, J., Twerenbold, R., Herrmann, T., Schumacher, C. GREAT Network (2017). Proenkephalin, Renal Dysfunction, and Prognosis in Patients With Acute Heart Failure: A GREAT Network Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(1), 56–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.038>

Park, S., Woo, J., Leem, S., Heo, N. H., Cho, N. J., Gil, H., Kim, J. H., & Lee, E. Y. (2022). Transiently Observed Trace Albuminuria on Urine Dipstick Test Is Associated With All-Cause Death, Cardiovascular Death, and Incident Chronic Kidney Disease: A National Health Insurance Service-National Sample Cohort in Korea. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 882599. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.882599>

Rangaswami, J., Bhalla, V., Blair, J., Chang, T. I., Costa, S., Lentine, K. L., Lerma, E. V., Mezue, K., Molitch, M., Mul-lens, W., Ronco, C., Tang, W., McCullough, P. A., & American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology (2019). Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 139(16), e840–e878. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>

Ronco, C., Ciccoira, M., & McCullough, P. A. (2012). Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(12), 1031–1042. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.077>

Ronco, C., Haapio, M., House, A. A., Anavekar, N., & Bellomo, R. (2008). Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(19), 1527–1539. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>

Ronco, C., McCullough, P., Anker, S. D., Anand, I., Aspromonte, N., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Berl, T., Bobek, I., Cruz, D. N., Daliento, L., Davenport, A., Haapio, M., Hillege, H., House, A. A., Katz, N., Maisel, A., Mankad, S., Zanco, P., Mebazaa, A., ... Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group (2010). Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European heart journal*, 31(6), 703–711. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>

Savira, F., Magaye, R., Liew, D., Reid, C., Kelly, D. J., Kompa, A. R., Sangaralingham, S. J., Burnett, J. C., Jr, Kaye, D., & Wang, B. H. (2020). Cardiorenal syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *British journal of pharmacology*, 177(13), 2906–2922. <https://doi.org/10.1111/bph.15065>

Selvaraj, S., Claggett, B., Shah, S. J., Anand, I., Rouleau, J. L., O'Meara, E., Desai, A. S., Lewis, E. F., Pitt, B., Sweitzer, N. K., Fang, J. C., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2018). Prognostic Value of Albuminuria and Influence of Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation. Heart failure*, 11(11), e005288. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005288>

Shi, Y., Dong, G., Liu, J., Shuang, X., Liu, C., Yang, C., Qing, W., & Qiao, W. (2022). Clinical Implications of Plasma Galectin-3 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 854501. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.854501>

Shuvy, M., Zwas, D. R., Lotan, C., Keren, A., & Gotsman, I. (2020). Albuminuria: Associated With Heart Failure Severity and Impaired Clinical Outcomes. *The Canadian journal of cardiology*, 36(4), 527–534. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.09.001>

Slocum, J. L., Heung, M., & Pennathur, S. (2012). Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine?. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 159(4), 277–289. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.01.014>

Sokolski, M., Zymliński, R., Biegus, J., Siwołowski, P., Nawrocka-Millward, S., Todd, J., Yerramilli, M. R., Estis, J., Jan-kowska, E. A., Banasiak, W., & Ponikowski, P. (2017). Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure. *European journal of heart failure*, 19(6), 760–767. <https://doi.org/10.1002/ejhf.746>

Wang, Y., Zhao, X., Zhai, M., Fan, C., Huang, Y., Zhou, Q., Tian, P., An, T., Zhang, Y., & Zhang, J. (2021). Elevated urinary albumin concentration predicts worse clinical outcomes in hospitalized acute decompensated heart failure patients. *ESC heart failure*, 8(4), 3037–3048. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13399>

Cardiorenal syndrome.

Prognostic value of renal biomarkers. Literature review

Nechai Kateryna, Mostbauer Halyna, Rudenko Iuliia, Moskalenko Yulia, Shevchuk Mykhailo

Department of internal medicine №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Nechai Kateryna

E-mail: katemam4ur@ukr.net

Abstract: cardiorenal syndrome includes a spectrum of disorders of the heart and kidneys, in which acute or chronic dysfunction of one organ can lead to the development of acute or chronic dysfunction of another organ. Changes in hemodynamics, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, metabolic disorders, inflammation, etc., are important in the pathogenesis of cardiorenal syndrome. The purpose of this article is to analyze and systematize the available contemporary scientific data on the role of renal biomarkers in stratifying the risk of development, mortality and repeated hospitalizations due to cardiorenal syndrome. Cardiorenal syndrome worsens the prognosis of patients, increases mortality, morbidity and the frequency of re-hospitalizations, therefore stratification of the risk of its

development and early diagnosis are of great importance in order to timely prescribe treatment and improve the prognosis. Despite modern therapeutic treatment strategies, the mortality of patients with cardiorenal syndrome remains high. Serum creatinine still remains the "gold standard" for the diagnosis of kidney damage, although it is known as a low-sensitivity and unreliable biomarker, in particular, as is known, its concentration depends on gender, nutrition, muscle development, and tubular secretion. Taking into account these data, researchers and clinicians are making great efforts to find and study new biomarkers of acute kidney injury. Biomarkers of impaired function and integrity of kidney glomeruli include: serum creatinine, albuminuria, cystatin C, plasma proenkephalin A, galectin 3, and markers of impaired renal tubule integrity include: N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, lipocalin, associated with neutrophil gelatinase, kidney damage molecule-1, etc. Literature data indicate that some of these new biomarkers are reliable predictors of the development of kidney damage and can be used to assess the prognosis of such patients.

Keywords: [Albuminuria](#), [Biomarkers](#), [Galectin-3](#), [Acute Kidney Injury](#), [Cardio-Renal Syndrome](#), [Creatinine](#), [Heart Failure](#), [Cardiovascular Diseases](#), [Cystatin C](#), [Glomerular Filtration Rate](#)



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).