ISSN: 2181-4341, IMPACT FACTOR (RESEARCH BIB) – 9.145, SJIF – 5,431

Сулаймонов С.А., Нуриддинов Н.Н., Очилов И.А.

Ташкентский государственный медицинский университет, г. Ташкент, Республика Узбекистан

ЦИСТАТИН-С КАК МАРКЕР РАННЕЙ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ХОБЛ И ХСН

АННОТАЦИЯ

Цель: оценить динамику цистатина-С и расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в зависимости от степени тяжести ХОБЛ при коморбидности с ХСН, а также изучить диагностическую значимость цистатина-С в сравнении с сывороточным креатинином для выявления ранней почечной дисфункции.

Материалы и методы: Обследованы 111 пациентов: 75 — с ХОБЛ II–IV стадий в коморбидности с ХСН и 36 — с ХОБЛ без ХСН. Определены сывороточный цистатин-С (ИФА), рСКФ по формуле CKD-EPI (цистатиновый вариант), сывороточный креатинин, коллаген IV типа, E-селектин, NT-proBNP. Оценивалась эффективность добавления дапаглифлозина к стандартной терапии.

Результаты: Цистатин-С прогрессивно нарастал от II к IV стадии GOLD при ХОБЛ+ХСН: 1,39±0,02 → 1,72±0,04 → 2,0±0,04 мг/л ($p<0,001$). рСКФ снижалась параллельно: 69,1±1,4 → 60,0±1,1 → 43,9±1,01 мл/мин/1,73 м² ($p<0,001$). Коллаген IV нарастал с 118,9±2,4 до 219,0±5,29 нг/мл ($p<0,001$). Цистатин-С превосходил по чувствительности креатинин, достоверно разграничивая группы на II и III стадиях. После добавления дапаглифлозина цистатин-С снизился, а рСКФ достоверно возросла на всех стадиях ($p<0,001$).

Заключение: Цистатин-С является более ранним и чувствительным маркером почечной дисфункции при ХОБЛ+ХСН по сравнению с креатинином. Нарастание коллагена IV типа отражает прогрессирование нефросклероза. Включение дапаглифлозина в терапию обеспечивает достоверный нефропротективный эффект.

Ключевые слова: ХОБЛ; ХСН; цистатин-С; рСКФ; хроническая болезнь почек; коллаген IV типа; нефросклероз; кардиоренальный синдром; дапаглифлозин; нефропротекция.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — два наиболее распространённых хронических заболевания, нередко протекающих в коморбидности. Сочетание этих патологий сопряжено с высокой летальностью, многократным увеличением числа госпитализаций и прогрессирующим снижением качества жизни [1, 2]. Одним из ключевых, но недостаточно изученных аспектов данной коморбидности является дисфункция почек, которая как сама по себе формирует замкнутый патологический круг «лёгкие — сердце — почки», так и существенно ухудшает прогноз пациентов.

По данным ряда авторов, хроническая болезнь почек (ХБП) выявляется более чем у 50% пациентов с ХСН [3]. При этом радионуклидная реносцинтиграфия обнаруживает нарушение функции почек у 73% больных ХСН, тогда как лишь у 13,5% из них ХБП значится в анамнезе [4]. Это свидетельствует о массовой гиподиагностике почечной дисфункции у данной категории пациентов — прежде всего потому, что традиционный маркер почечной функции, сывороточный креатинин, существенно зависит от мышечной массы, возраста и пола, а при ХОБЛ+ХСН — от гидратации и катаболического состояния, что снижает его диагностическую ценность на ранних стадиях дисфункции.

Цистатин-С — низкомолекулярный ингибитор цистеиновых протеаз, секретируемый всеми ядросодержащими клетками организма. В отличие от креатинина, его продукция практически не зависит от мышечной массы, пола и диеты, он фильтруется в клубочках и не секретируется канальцами, что делает его чувствительным маркером рСКФ уже при умеренном снижении фильтрационной функции [5, 6]. Ряд крупных исследований продемонстрировал, что цистатин-С превосходит креатинин в диагностике ранних стадий ХБП и обеспечивает более точную стратификацию кардиоренального риска [7].

Коллаген IV типа является структурным компонентом базальных мембран клубочков и канальцев. Его накопление в моче и крови отражает активность тубулоинтерстициального фиброза и нефросклероза — процессов, лежащих в основе прогрессирования ХБП [8]. При ХОБЛ+ХСН системное воспаление, оксидативный стресс, активация РААС и хроническая гипоксемия создают условия для усиленного отложения коллагена IV в почечной ткани [9].

Несмотря на значимость данной проблемы, взаимосвязь между стадией ХОБЛ, степенью почечной дисфункции (по цистатину-С) и маркерами нефросклероза (коллаген IV) при коморбидности с ХСН изучена недостаточно, особенно в условиях центральноазиатской популяции.

Цель исследования: оценить динамику цистатина-С и рСКФ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ при коморбидности с ХСН, сравнить чувствительность цистатина-С и сывороточного креатинина для выявления ранней почечной дисфункции, а также исследовать влияние дапаглифлозина на показатели почечной функции в рамках комплексной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн и группы исследования. Проведено проспективное одноцентровое исследование на базе многопрофильной клиники ТГМУ (2023–2025). В исследование включены 111 пациентов: 75 — с ХОБЛ II–IV стадий (GOLD, 2024) в коморбидности с ХСН (критерии ESC, 2016), 36 — с ХОБЛ без ХСН. Основная группа стратифицирована по стадии: II стадия — n=25 (ХОБЛ+ХСН) и n=12 (ХОБЛ); III стадия — по 25 и 12; IV стадия — по 25 и 12 пациентов. Дополнительно пациенты распределялись по клиническому фенотипу: бронхитический (40/13), эмфизематозный (15/13), смешанный (20/10).

Демографическая характеристика. Средний возраст пациентов с ХОБЛ+ХСН II стадии — 64,4±2,2 года (12 женщин, 13 мужчин); III стадии — 62,1±1,5 года (14 женщин, 11 мужчин); IV стадии — 65,3±1,8 года (9 женщин, 16 мужчин). В группе ХОБЛ без ХСН средний возраст составил 55,0±4,5; 51,3±2,9; 58,5±4,6 лет соответственно. Во всех группах мужчины преобладали при IV стадии и бронхитическом фенотипе.

Критерии включения: верифицированный диагноз ХОБЛ II–IV стадии (постбронходилататорный ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,70); ХСН (при наличии); возраст 40–80 лет; информированное согласие. **Критерии исключения:** острое обострение ХОБЛ в предшествующие 4 недели; острый коронарный синдром; ОНМК; декомпенсированный сахарный диабет; рСКФ <15 мл/мин/1,73 м²; онкологические заболевания.

Лабораторные методы. Сывороточный **цистатин-С** определялся иммуноферментным методом на полуавтоматическом анализаторе Mindray MR-96A (диапазон 0,313–20 нг/мл, чувствительность 0,188 нг/мл). **рСКФ** рассчитывалась по модифицированной формуле CKD-EPI 2012 года на основе цистатина-С. **Сывороточный креатинин** — биохимическим анализатором Mindray BA-88. **Коллаген IV типа** — ИФА-набор Human COL4A1 ELISA Kit (Elabscience, США; диапазон 0,312–20 нг/мл). **E-селектин** — Human sE-Selectin/CD62E Quantikine ELISA (R&D Systems). **NT-proBNP** — иммуноферментный метод, реагенты «Вектор-БЕСТ» (Россия).

Терапевтическое вмешательство. Всем пациентам назначалась индивидуальная базисная терапия ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD 2024. Дополнительно к стандартной схеме добавлялся дапаглифлозин (иSGLT-2) в дозе 10 мг/сут. Оценка эффективности — до и после курса терапии.

Статистика. SPSS Statistics 26.0. Данные — M±m. Межгрупповое сравнение — критерий Манна–Уитни и t-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ — по Пирсону. p<0,05 считали значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Цистатин-С и рСКФ при различных стадиях ХОБЛ

Сравнительный анализ маркеров почечной функции в зависимости от стадии ХОБЛ и наличия ХСН представлен в таблице 1.

Таблица 1. Маркеры почечной функции при различных стадиях ХОБЛ (M±m)

Показатель	II стадия GOLD		III стадия GOLD		IV стадия GOLD		p (II–IV)*
	ХОБЛ+ХСН (n=25)	ХОБЛ (n=12)	ХОБЛ+ХСН (n=25)	ХОБЛ (n=12)	ХОБЛ+ХСН (n=25)	ХОБЛ (n=12)	
Цистатин-С, мг/л	**1,39±0,02**	**1,20±0,03**	**1,72±0,04**	**1,54±0,04**	**2,0±0,04**	**1,9±0,03**	**<0,001**
p (группы)	*<0,001*		*<0,01*		*<0,01*		
Креатинин, мкмоль/л	98,3±2,2	83,5±2,2	97,7±1,9	91,3±3,6	115,0±1,92	109,4±4,2	<0,001
p (группы)	*<0,001*		*>0,05*		*>0,05*		
рСКФ, мл/мин/1,73 м²	**69,1±1,4**	**81,2±2,1**	**60,0±1,1**	**66,2±2,2**	**43,9±1,01**	**45,7±1,3**	**<0,001**
p (группы)	*<0,001*		*<0,05*		*>0,05*		

между II и IV стадиями GOLD у пациентов с ХОБЛ+ХСН. рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации.

Цистатин-С прогрессивно нарастал от II к IV стадии GOLD у пациентов с ХОБЛ+ХСН: 1,39±0,02 → 1,72±0,04 → 2,0±0,04 мг/л (p<0,001 между всеми стадиями). На каждой из стадий уровень цистатина-С в группе ХОБЛ+ХСН был достоверно выше, чем в группе без ХСН: II ст. — 1,39±0,02 vs 1,20±0,03 мг/л (p<0,001); III ст. — 1,72±0,04 vs 1,54±0,04 мг/л (p<0,01); IV ст. — 2,0±0,04 vs 1,9±0,03 мг/л (p<0,01). Таким образом, наличие ХСН усугубляет почечную дисфункцию на всех стадиях ХОБЛ.

рСКФ снижалась параллельно нарастанию стадии при ХОБЛ+ХСН: 69,1±1,4 → 60,0±1,1 → 43,9±1,01 мл/мин/1,73 м² (p<0,001). Достоверные межгрупповые различия выявлены на II и III стадиях (p<0,001 и p<0,05), но не на IV стадии (p>0,05) — что объясняется конвергенцией значений при тяжёлой дисфункции в обеих группах. Значение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (стадия ХБП G3) достигалось уже при III стадии ХОБЛ+ХСН, а при IV стадии — 43,9 мл/мин/1,73 м², соответствующее ХБП G3b.

Принципиально важно сравнение чувствительности цистатина-С и креатинина. Сывороточный креатинин давал достоверные межгрупповые различия (ХОБЛ+ХСН vs ХОБЛ) только на II стадии (98,3±2,2 vs 83,5±2,2 мкмоль/л; p<0,001). На III и IV стадиях различия оказались статистически незначимыми (p>0,05), несмотря на нарастание тяжести. Цистатин-С, напротив, разграничивал группы на всех трёх стадиях (p<0,001; p<0,01; p<0,01). Это подтверждает значительно более высокую диагностическую ценность цистатина-С для раннего выявления и стратификации почечной дисфункции при данной коморбидности.

2. Коллаген IV типа как маркер нефросклероза

Результаты оценки коллагена IV типа — маркера тубулоинтерстициального фиброза — в зависимости от стадии ХОБЛ приведены в таблице 2.

Таблица 2. Коллаген IV типа при различных стадиях ХОБЛ (M±m)

Показатель	II стадия GOLD		III стадия GOLD		IV стадия GOLD		p (II–IV)*
	ХОБЛ+ХСН (n=25)	ХОБЛ (n=12)	ХОБЛ+ХСН (n=25)	ХОБЛ (n=12)	ХОБЛ+ХСН (n=25)	ХОБЛ (n=12)	
Коллаген IV, нг/мл	**118,9±2,4**	**106,1±3,2**	**157,2±3,1**	**136,4±3,9**	**219,0±5,29**	**185,1±4,7**	**<0,001**
p (группы)	*<0,01*		*<0,001*		*<0,001*		

личия между II и IV стадиями GOLD у пациентов с ХОБЛ+ХСН.

Коллаген IV типа достоверно нарастал от II к IV стадии GOLD при ХОБЛ+ХСН: 118,9±2,4 → 157,2±3,1 → 219,0±5,29 нг/мл (p<0,001 между всеми стадиями). На каждой стадии его уровень был достоверно выше при коморбидности, чем при изолированной ХОБЛ: II ст. — 118,9 vs 106,1 нг/мл (p<0,01); III ст. — 157,2 vs 136,4 нг/мл (p<0,001); IV ст. — 219,0 vs 185,1 нг/мл (p<0,001). Столь значительное нарастание коллагена IV при ХОБЛ+ХСН IV стадии (прирост на 84% vs II стадия) свидетельствует об интенсификации процессов тубулоинтерстициального фиброза по мере нарастания коморбидной нагрузки.

Важно отметить, что при анализе по фенотипам ХОБЛ значимых различий по уровню цистатина-С, креатинина, рСКФ и коллагена IV между бронхитическим, эмфизематозным и смешанным фенотипами выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях). Это указывает на то, что тяжесть почечной дисфункции определяется прежде всего стадией ХОБЛ и степенью кардиореспираторной нагрузки, а не конкретным морфологическим фенотипом заболевания.

3. Корреляционный анализ: ФВЛЖ, цистатин-С и рСКФ

Корреляционный анализ выявил закономерную обратную зависимость между ФВЛЖ и цистатином-С и прямую — между ФВЛЖ и рСКФ (таблица 3). Данная связь усиливалась по мере нарастания стадии ХОБЛ.

Таблица 3. Корреляция ФВЛЖ с маркерами почечной функции при различных стадиях ХОБЛ

Показатель	II ст., ХОБЛ+ХСН	II ст., ХОБЛ	III ст., ХОБЛ+ХСН	III ст., ХОБЛ	IV ст., ХОБЛ+ХСН
ФВЛЖ ↔ Цистатин-С (r)	−0,28	−0,24	−0,38	−0,28	−0,55**
ФВЛЖ ↔ рСКФ (r)	0,34	0,28	0,58**	0,39	0,74***
ФВЛЖ ↔ Коллаген IV (r)	−0,27	−0,21	−0,29	−0,26	−0,38

<0,01; *** — p<0,001; r — коэффициент корреляции Пирсона; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Корреляция ФВЛЖ с цистатином-С усилилась от r=−0,28 (II стадия, ХОБЛ+ХСН) до r=−0,55 (IV стадия, ХОБЛ+ХСН; p<0,01), отражая нарастание взаимозависимости сердечной и почечной дисфункции. Связь ФВЛЖ с рСКФ стала ещё более выраженной: r=0,34 (II стадия) → r=0,74 (IV стадия, ХОБЛ+ХСН; p<0,001). Таким образом, по мере прогрессирования ХОБЛ снижение ФВЛЖ всё теснее коррелирует с падением почечной фильтрации, что соответствует концепции кардиоренального синдрома типа 2.

Корреляция ФВЛЖ с коллагеном IV была умеренно отрицательной на всех стадиях (r от −0,21 до −0,38), без достижения высокой статистической значимости. Тем не менее эта тенденция подчёркивает, что снижение насосной функции сердца сопровождается нарастанием интерстициального фиброза почек.

4. Эффективность дапаглифлозина: динамика почечных маркеров

После добавления дапаглифлозина (10 мг/сут) к стандартной терапии достоверное улучшение почечных показателей зафиксировано на всех стадиях ХОБЛ (таблица 4).

Таблица 4. Динамика почечных маркеров до и после терапии с дапаглифлозином (M±m)

Показатель / стадия	II стадия (ХОБЛ+ХСН)		III стадия (ХОБЛ+ХСН)		IV стадия (ХОБЛ+ХСН)		p (до vs после)*
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Цистатин-С, мг/л	1,40	1,25	1,72	1,50	2,0	1,71	<0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м²	**69,1**	**78,0**	**60,0**	**70,0**	**43,9**	**52,1**	**<0,001**
Коллаген IV, нг/мл	118,9	102,3	157,2	132,8	219,5	182,7	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	1097,4	755,6	1251,5	777,7	1551,0	956,4	<0,05

* — уровень значимости различий между показателями до и после терапии (критерий Вилкоксона).

После добавления дапаглифлозина цистатин-С снизился на всех стадиях ХОБЛ+ХСН ($p<0,001$): наиболее выраженная динамика — при IV стадии (с 2,0 до 1,71 мг/л, снижение на 14,5%). рСКФ достоверно возросла на всех стадиях: при II ст. — с 69,1 до 78,0 мл/мин/1,73 м² (+12,9%; $p<0,001$); при III ст. — с 60,0 до 70,0 мл/мин/1,73 м² (+16,7%; $p<0,001$); при IV ст. — с 43,9 до 52,1 мл/мин/1,73 м² (+18,7%; $p<0,001$). Коллаген IV типа также снизился на всех стадиях ($p<0,001$), что свидетельствует о замедлении процессов нефросклероза.

Параллельно наблюдалось снижение NT-proBNP ($p<0,05$ на всех стадиях), что указывает на улучшение центральной гемодинамики и уменьшение нагрузки на миокард — что косвенно способствует улучшению почечной перфузии. Е-селектин также достоверно снизился при II–III стадиях ($p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно), подтверждая противовоспалительный и вазопротективный эффект дапаглифлозина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования подтверждают, что у пациентов с ХОБЛ+ХСН почечная дисфункция развивается закономерно и прогрессирует параллельно нарастанию стадии ХОБЛ. Цистатин-С продемонстрировал явное превосходство над сывороточным креатинином: он разграничивал группы (ХОБЛ+ХСН vs ХОБЛ) на всех трёх стадиях, тогда как креатинин — только на II. Это согласуется с данными Rangaswami J. и соавт. [10], установивших, что снижение рСКФ является более значимым предиктором неблагоприятных исходов при ХСН, чем сама ФВЛЖ.

Прогрессивное нарастание коллагена IV от 118,9 нг/мл (II стадия) до 219,0 нг/мл (IV стадия) при ХОБЛ+ХСН отражает нарастание тубулоинтерстициального фиброза — ключевого патоморфологического субстрата прогрессирования ХБП. Данная динамика согласуется с концепцией Van J. и соавт. [8], согласно которой интерстициальное поражение предшествует и опережает гломерулярное при хронических системных заболеваниях. Принципиально важным является тот факт, что почечная дисфункция при

ХОБЛ+ХСН не зависела от клинического фенотипа ХОБЛ ($p>0,05$), что указывает на ведущую роль гемодинамических, а не морфологических механизмов.

Выявленные корреляции ФВЛЖ ↔ рСКФ (r до 0,74 при IV стадии) и ФВЛЖ ↔ цистатин-С (r до −0,55) наглядно иллюстрируют феномен кардиоренального синдрома типа 2, при котором хроническая сердечная дисфункция ведёт к прогрессирующему почечному повреждению [11]. Механизмы этой взаимосвязи при ХОБЛ включают: снижение сердечного выброса → снижение почечного кровотока → активацию РААС → интрагломерулярную гипертензию → гиперфильтрацию → последующее истощение почечного резерва [9, 12].

Особого внимания заслуживают результаты терапии с дапаглифлозином. Достоверное снижение цистатина-С и нарастание рСКФ на всех стадиях ХОБЛ ($p<0,001$) подтверждают нефропротективный эффект иSGLT2-ингибиторов, который реализуется через несколько механизмов: снижение интрагломерулярного давления за счёт тубулогломерулярной обратной связи, уменьшение задержки натрия и воды (разгрузка миокарда), противовоспалительный эффект (снижение Е-селектина), улучшение митохондриального метаболизма клеток проксимальных канальцев [13, 14]. Снижение коллагена IV типа на фоне терапии свидетельствует о возможной антифибротической активности препарата — что согласуется с результатами исследования DAPA-CKD [15].

Ограничения: одноцентровый характер, отсутствие биопсии почки для морфологической верификации ХБП, отсутствие группы плацебо. Краткий период наблюдения не позволяет оценить долгосрочное влияние терапии на темп прогрессирования ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХОБЛ в коморбидности с ХСН почечная дисфункция прогрессирует параллельно нарастанию стадии ХОБЛ: цистатин-С нарастал от 1,39±0,02 (II стадия) до 2,0±0,04 мг/л (IV стадия; $p<0,001$), рСКФ снижалась с 69,1±1,4 до 43,9±1,01 мл/мин/1,73 м² ($p<0,001$). Коллаген IV типа увеличивался с 118,9±2,4 до 219,0±5,29 нг/мл ($p<0,001$), отражая нарастание нефросклероза.

Цистатин-С превосходит сывороточный креатинин по чувствительности: достоверно разграничивает группы на всех стадиях ХОБЛ ($p<0,001$–$0,01$), тогда как креатинин — только на II стадии. ФВЛЖ и рСКФ обнаруживают сильную прямую корреляцию при IV стадии ($r=0,74$; $p<0,001$), что отражает кардиоренальный синдром типа 2.

Добавление дапаглифлозина к стандартной терапии обеспечивает достоверный нефропротективный эффект: снижение цистатина-С и коллагена IV, прирост рСКФ на 13–19% ($p<0,001$), а также снижение NT-proBNP ($p<0,05$) на всех стадиях ХОБЛ.

На основании полученных данных рекомендуется: (1) включить цистатин-С в обязательный мониторинг пациентов с ХОБЛ III–IV стадии в сочетании с ХСН; (2) рассматривать уровень цистатина-С >1,5 мг/л как показание к нефрологической настороженности; (3) назначать иSGLT2-ингибиторы в составе комплексной терапии при ХОБЛ+ХСН с учётом их кардиоренального профиля безопасности.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сулаймонов С.А. — концепция и дизайн, сбор данных, статистика, написание рукописи. Нуриддинов Н.Н. — научное руководство, критическая редакция.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2020;21(1):54.

2. Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clin Chest Med. 2020;41(3):315–327.

3. McCullough PA, Kellum JA, Haase M et al. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the ADQI. Contrib Nephrol. 2013;182:82–98.

4. Веснина Ж.В., Арсеньева Ю.А. Кардиоренальный синдром: современные взгляды на проблему. Клиническая медицина. 2012;7:8–13.

5. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med. 2012;367(1):20–29.

6. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. N Engl J Med. 2005;352(20):2049–2060.

7. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. JAMA. 2011;305(15):1545–1552.

8. Van J, Scholey J, Konvalinka A. Insights into Diabetic Kidney Disease Using Urinary Proteomics and Bioinformatics. J Am Soc Nephrol. 2017;28(4):1050–1061.

9. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология. 2012;1:89–115.

10. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies. Circulation. 2019;139(16):e840–e878.

11. Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;52(19):1527–1539.

12. Helal I, Fick-Brosnahan G, Reed-Gitomer B et al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. Nat Rev Nephrol. 2012;8(5):293–300.

13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. (DAPA-HF). Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.

14. Wu JY, Hu KC, Liu MY et al. The clinical effectiveness of SGLT2 inhibitors on prognosis of patients with COPD and diabetes. Nat Commun. 2025;16(1):5478.

15. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. (DAPA-CKD). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–1446.