

# КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

# История

- XVIII век - доктор Richard Bright показал важную роль почек в развитии артериальной гипертензии (АГ);
- F. Volhard (1940) - почки являются не только причиной АГ, но и сами становятся органом-мишенью;
- Я.Я.Стольников (1880) – гипертрофия сердца при временном малокровии почек животного;
- Е.М. Тареев, Г.Ф.Ланг, А.Л.Мясников – изучение взаимосвязи АГ и патологии почек.

# Определение

- Отчетливая параллель между формированием и прогрессированием коронарного и некоронарного атеросклероза и гломерулосклероза с повышением риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений (Ж.Д.Кобалава, 2006)
- Сердечная недостаточность на фоне ХПН (Терещенко С.Н., 2008)
- Наличие или развитие почечной недостаточности у пациентов с ХСН (Fedele F et al. Ital Heart J. 2005 Dec;6(12):941-5)
- Состояние, при котором оба органа [сердце и почки] одновременно повреждаются, и их дисфункция усиливается в цикле обратной связи, ускоренным повреждением почек и миокарда (Portolés Pérez J, Cuevas Bou X, Nefrologia. 2008;28 Suppl 3:29-32)

# Определение

- ◎ Расстройство сердечно-сосудистой системы и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа может вызвать острое или хроническое повреждение другого органа

(Ronco C et al. J Am Coll Cardiol. 2008 Nov 4;52(19):1527-39)

# Классификация по С. Ronco

- Тип 1 (острый кардиоренальный): острое ухудшение функции сердца (кардиогенный шок, декомпенсированная застойная ХСН), ведущее к острой почечной недостаточности
- Тип 2 (хронический кардиоренальный): хроническая патология сердечно-сосудистой системы (напр., хроническая застойная ХСН), вызывающая прогрессирующую ХБП
- Тип 3 (острый ренокардиальный): острое ухудшение функции почек (ОПН или ОГН), вызывающее острое поражение сердечно-сосудистой системы (СН, аритмии, ишемию)
- Тип 4 (хронический ренокардиальный): хроническая болезнь почек, ведущая к ухудшению функции сердца, гипертрофии миокарда, и/или увеличенному риску сердечно-сосудистых катастроф
- Тип 5 (вторичный): системная патология (напр., сепсис), ведущая к ухудшению как функции почек, так и сердечно-сосудистой системы.

# Актуальность

- Распространенность стойкого снижения СКФ менее 60 мл/мин в общей популяции составляет 13%, что сопоставимо с частотой заболеваний, традиционно рассматриваемых как социально значимые – бронхиальной астмой, ИБС и другими. При этом лишь около 1/4 лиц со сниженной СКФ информированы о наличии у них хронической болезни почек.

*National Health and Nutrition examination Survey (NHANES), 2002*

- У пациентов с наличием хронической дисфункции почек сердечно-сосудистые осложнения встречаются в два раза чаще, чем в общей популяции.

*Vandholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1048-1056*

# Основные причины смерти у больных с указаниями на наличие патологии почек в Санкт-Петербурге в 1993-2003 гг.



*Ю.А. Ермаков, Н.И. Вишняков, Г.Б. Ковальский. Хроническая почечная недостаточность у нефрологических больных в Санкт-Петербурге по данным патологоанатомических исследований за 1993-2003 гг. Нефрология 2005; 9 (2): 78-82*

- ⦿ Нарушенная функция почек является независимым фактором риска сердечной недостаточности, более важным, чем ФК СН и снижение ФВ ЛЖ;
- ⦿ У пациентов с нарастанием уровня креатинина срок пребывания в стационаре увеличивается в среднем на 5 дней, смертность в стационаре возрастает на 33%, риск смерти в течение 6 месяцев после выписки – на 67%.



# Факторы риска развития и прогрессирования хронических заболеваний почек и сердечно-сосудистой патологии

## Немодифицируемые

- **возраст**
- **мужской пол**
- раса
- врожденное уменьшение количества нефронов
- генетические факторы

## Потенциально модифицируемые

- персистирующая активность основного патологического процесса
- протеинурия/микроальбуминурия
- **системная артериальная гипертензия**
- высокобелковая диета
- **дислиппротеидемия**
- увеличение активности симпатической нервной системы
- **анемия**
- **табакокурение**
- **гипергликемия**
- **гипергомоцистеинемия**
- ацидоз
- нарушения кальций-фосфорного обмена/гиперпаратиреоз
- **оксидативный стресс**
- **хроническое воспаление**
- **ожирение**
- сопутствующие заболевания (факторы):
  - - **инфекции**
  - - обструкция МВП
  - - сердечная недостаточность
  - - беременность
- ятрогенные факторы (анальгетики, НПВС, рентгеноконтрастные препараты, нефротоксичные антибиотики)

# Механизмы возникновения почечной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

- ⦿ Активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС)
- ⦿ Сдвиг баланса прессорных и депрессорных факторов
- ⦿ Сдвиг баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов роста в сторону антиангиогенных факторов, уменьшение числа гломерулярных и перитубулярных капилляров
- ⦿ Воспаление
- ⦿ Отечный синдром у больных ХСН:
  - Теория Старлинга: повышение давления в венах и капиллярах ведет к трансудации жидкости в интерстиций → уменьшение внутрисосудистого объема → задержка Na и воды почками.
  - Теория Старра: ↓СВ - ↓ почечной перфузии – сохранение нормального кровотока путем задержки Na и воды.

Следует отметить, что все эти механизмы являются тесно взаимосвязанными.

# Активация РААС

- Закономерное включение РААС в патогенез ХСН;
- Приводит к активации других гормонов и нейромедиаторов прессорного действия (АДГ, ФНО, цитокинов и эндотелинов), что ведет к вазоконстрикции почечных сосудов, задержке Na и жидкости, снижению СКФ.
- Снижение чувствительности почек к натрийуретическим пептидам
- Вазоконстрикция и гиперволемия → повышение преднагрузки и постнагрузки на сердце → ↑АД и прогрессирование ХСН.

# Активация РААС

- ⦿ Ангиотензин II модулирует интерстициальный воспалительный и фиброзно-склеротический ответ клубочков и интерстиция:
  - стимулирует молекулы адгезии на эндотелиоцитах, которые привлекают моноциты в интерстиций;
  - Активирует продукцию факторов роста и цитокинов, что стимулирует фибробласты к синтезу внеклеточного матрикса.
- ⦿ Вызывает выброс эндотелина – гемодинамическое действие, провоспалительное действие.

**Таким образом, РААС действует как локальная воспалительная система, включаясь в тканевой ответ на повреждение при первичной патологии почек и гипертензии.**

- ◎ Следствием вызванной АТII внутриклубочковой гипертонаии и повышенной проницаемости для белков базальной мембраны клубочков является протеинурия, которую в настоящее время рассматривают как самостоятельный ***фактор прогрессирования почечного поражения.***

# Микроальбуминурия

- Наиболее ранним маркером поражения почек является микроальбуминурия (МАУ). МАУ представляет собой проявление генерализованного нарушения проницаемости эндотелия и повышает риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных АГ, СД.
- Риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает прямо пропорционально увеличению МАУ. В.Ф. Culleton с соавт. (2000) во Фрамингемском исследовании, включавшем 2596 пациентов, выявили у 10,2% больных следовую протеинурию и у 4,5% - явную протеинурию. И у мужчин и у женщин риск ССЗ был существенно выше при наличии протеинурии.
- Протеинурия, также как и снижение СКФ, являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это ухудшает прогноз при остром коронарном синдроме, после чрескожных кардиоинтервенционных процедур, коронарного шунтирования, системной тромболитической терапии.

# Определение альбуминурии и протеинурии

	Метод определения	Норма	МАУ	ПУ
Протеинурия	Суточная экскреция	< 300 мг/сут.		> 300 мг/сут.
	Тест-полоски	< 30 мг/дл		> 30 мг/дл
	Отношение белок/Кр	< 200мг/г		200мг/г
Альбуминурия	Суточная экскреция	< 30 мг/сут.	30-300 мг/сут.	> 300 мг/сут.
	Тест-полоски	< 3 мг/дл	> 3 мг/дл	
	Отношение Ал/Кр	< 17мг/г(М)	17-250 мг/г (М)	> 250мг/г(М)
		< 25 мг/г (Ж)	25-355 мг/г (Ж)	> 355 мг/г (Ж)

# Артериальная гипертензия

- Артериальная гипертензия является важным фактором риска ССЗ и прогрессирования хронических заболеваний почек. У пациентов с АГ риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается вдвое при наличии сахарного диабета. Риск развития ретинопатии и нефропатии также увеличивается в этой категории больных. В эпидемиологическом исследовании UKPDS у пациентов с СД снижение систолического АД в среднем на 10 мм рт.ст. сопровождалось снижением риска всех сердечно-сосудистых осложнений на 12%, смертности на 15%, инфаркта миокарда на 11% и микрососудистых осложнений на 13%.
- Проведенные исследования продемонстрировали важность **строгого контроля АД** для замедления прогрессирования хронических заболеваний почек и уменьшения риска ССЗ и смертности как у пациентов с сахарным диабетом, так и у больных с недиабетической нефропатией.
- Национальный почечный фонд и Американская ассоциация диабета пересмотрели рекомендации по контролю уровня АД. Для пациентов с высоким риском ССЗ рекомендуется более строгий контроль АД - менее 130/80 мм рт.ст., для пациентов с уровнем протеинурии > 1 г/сут - 125/75 мм рт.ст.

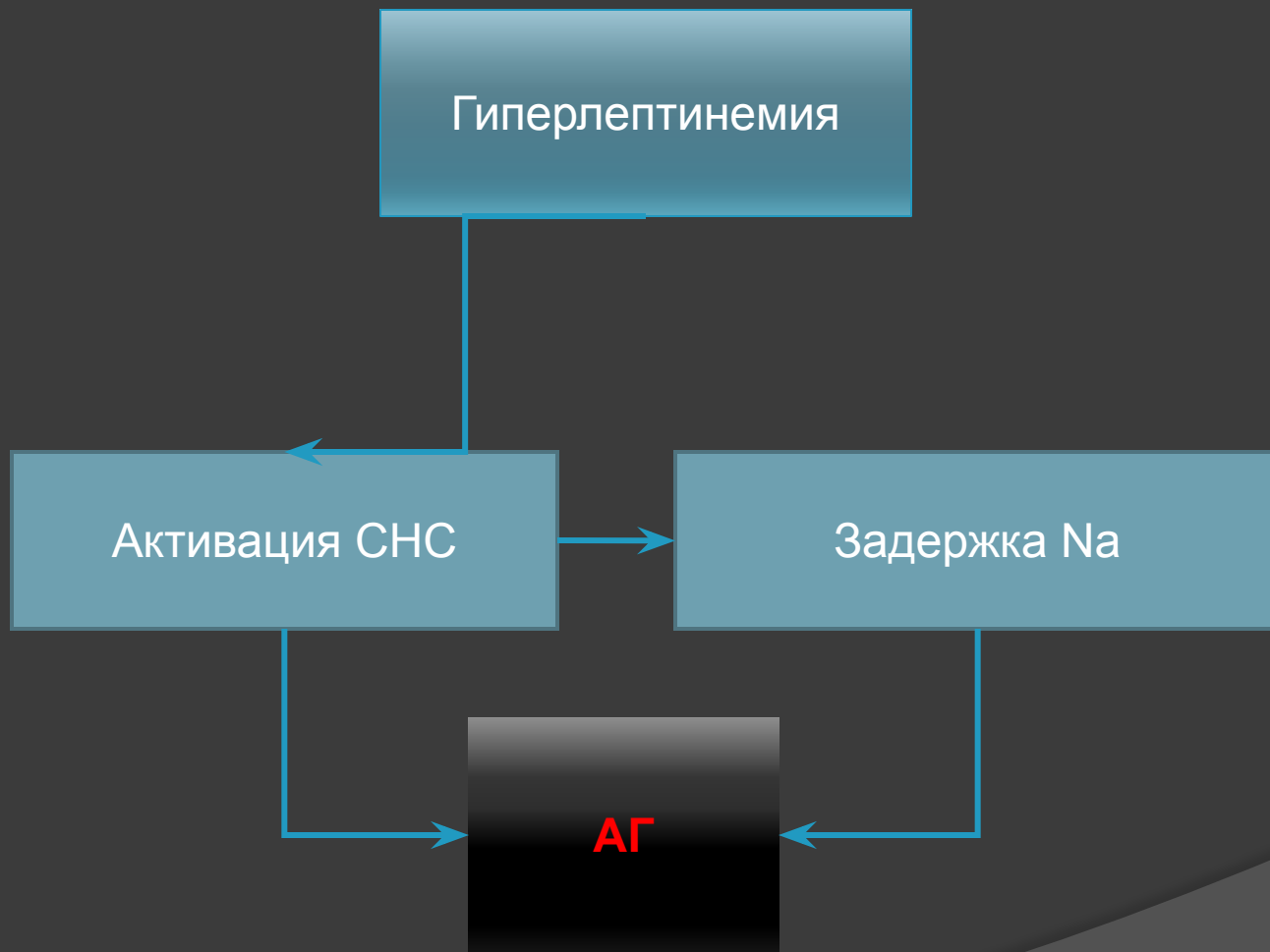


# Артериальная гипертензия

- Среди пациентов, страдающих АГ, с каждым годом увеличивается число больных, нуждающихся в экстракорпоральных методах заместительной терапии.
- Взаимосвязь между АГ и риском развития терминальной стадии ХПН продемонстрирована в исследовании *MRFIT*. Более высокий уровень АД был независимым фактором риска ТХПН. Тяжелое поражение почек с быстрым развитием ХПН присуще, прежде всего, злокачественной гипертонии, первичный характер которой чаще всего вызывает сомнения. Тем не менее частота развития ХПН у больных АГ умеренного течения значительно увеличилась в последние годы.
- Высоко нормальное АД повышает риск развития МАУ в 2,13 раза.

# Ожирение: механизмы поражения почек





**Гиперлептинемия**

Производство  
коллагена I типа

Мезангиальные  
клетки

Эндотелиоциты

Производство  
коллагена IV  
типа

Пролиферация

Экспрессия,  
секреция ТФР-β

**Модуляция процессов  
воспаления и фиброза**



# Ожирение

- ◎ Ассоциируется со снижением СКФ  
[Pinto- Siersma S.J. et al. KI. 2003. 41:33-74]
- ◎ Способствует увеличению продукции провоспалительных цитокинов, определяющих формирование системной эндотелиальной дисфункции  
[Salmennienmi U. et al. Circulation. 2004. 110: 3842-3848]
- ◎ Сопровождается снижением синтеза адипонектина и адипоцитарного гормона, обладающих противовоспалительным действием  
[Краснова Е.А. и др. Клин.мед. 2005, 83: 9-14]

# Дислиппротеидемия

- Дислиппротеидемия, характеризующаяся высокими цифрами общего ХС, не-ЛВП-хс и низкими значениями ЛВП-хс, является предиктором снижения функции почек у практически здоровых людей мужского пола с изначально нормальными цифрами креатинина плазмы крови

(n=4483, срок наблюдения с 1982 по 1996 годы) [Shaeffner E.S. et al., JASN 2003. 14:2084-2091]

# Гипергликемия и гиперинсулинемия

- ⦿ Нефротоксическое действие глюкозы
  - Диабетическая нефропатия
- ⦿ Поражение сердечно-сосудистой системы
  - Диабетическая кардиомиопатия
  - Прогрессирующее ожирение и АГ

# Нарушение обмена мочевой кислоты

- ⦿ Развитие уратной нефропатии – хронического ТИН, нефролитиаза;
- ⦿ Повышение вероятности развития острой мочекислй нефропатии у лиц с гиперурикозурией;
- ⦿ Уратная нефропатия приводит к развитию наиболее неблагоприятных вариантов артериальной гипертензии с наибольшим подъемом АД в ночные часы (night-peakers, non-dippers);
- ⦿ Гиперурикозурия ассоциирована с МАУ и субклиническим атеросклерозом у больных СД 2 типа



# Курение

- ⦿ Дозозависимый фактор риска снижения СКФ и появления микроальбуминурии (индуцирует дисфункцию клубочкового эндотелия), причем у мужчин ассоциирующийся с более тяжелым нарушением функции почек;
- ⦿ Фактор риска развития атеросклероза и ИБС, повышенного тромбообразования:
  - Гиперактивация СНС
  - Увеличение продукции эндотелина-1
  - Индукция ДЭ
  - Увеличение образования активных форм кислорода
  - Инсулинорезистентность
  - Увеличение секреции вазопрессина



# Гипергомоцистеинемия

- гомоцистеин – серосодержащая аминокислота; причины ГГЦ – дефицит витаминов гр.В, генетические нарушения, ХПН) – независимый фактор риска сердечно-сосудистой смертности. N=3-12 мкмоль/л.
- Фактор риска развития ХБП в общей популяции

## Фактор риска ХБП – аннексин-5

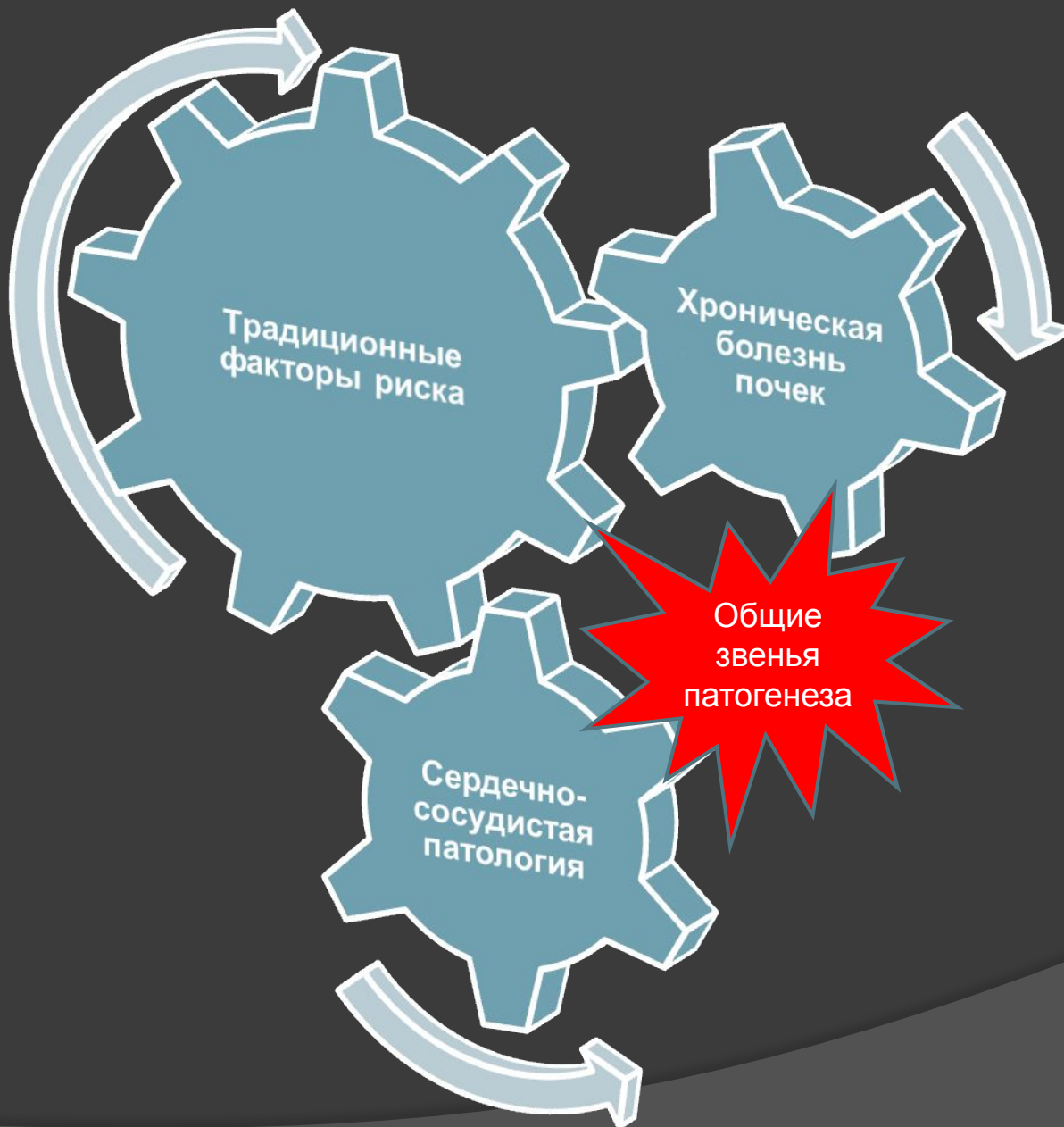
- **Аннексин-5** - белок, обладающий способностью связываться с фосфолипидами, содержится в гладкой и скелетной мускулатуре, эндотелии, хондроцитах, некоторых видах нейронов.
- Аннексин-5 блокирует «дефектные» участки клеточной мембраны, ингибируя провоспалительную и прокоагулянтную активность клеток. Маркер апоптоза, нарушений микроциркуляции.
- Доказано, что уровень Ан-5 повышается при сниженной СКФ, доказана тесная связь его уровня с дислипидемией; показатель предложен как дополнительный фактор риска развития СС катастроф у больных ХБП. (Смирнов А.В. С соавт., 2005)

# Злоупотребление алкоголем

- ⦿ Провокация и усугубление обменных нарушений, ухудшение течения заболеваний
- ⦿ Изменение активности многих применяемых препаратов, в т.ч. антигипертензивных и антикоагулянтов
- ⦿ Сниженная приверженность больных к лечению
- ⦿ Склонность к инфекциям мочевыводящих путей

# Анемия

- ⦿ Ведущее значение в развитии анемии при ХСН имеет гипоперфузия почечной ткани, связанная со снижением сердечного выброса. Нарастающая ишемия эндотелиоцитов перитубулярных капилляров и фибробластов, локализующихся в тубулоинтерстиции, обуславливает снижение продукции ими эритропоэтина.
- ⦿ Анемия является фактором риска прогрессирования ХСН, а в пожилом и старческом возрасте может быть ее причиной (R.Cody и соавт., 1995).



# ХСН

- ⦿ У пациентов с сердечной недостаточностью наличие почечной дисфункции является предиктором неблагоприятного клинического исхода. Это верно даже при уровне креатинина сыворотки более 1,3 мг/дл и клиренсе креатинина 60–70 мл/мин.
- ⦿ Хотя нарушение функции почек в большей степени предсказывает общую смертность, данный фактор играет важную роль и в смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности.

- ◎ Пациенты с нарушением функции почек – в основном пожилые лица с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и длительно текущей хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Показано, что в данной группе не столь часто выявляется систолическая дисфункция левого желудочка (у 37–55% пациентов фракция выброса составляет более 40%). Ухудшение функции почек также не ассоциировано с синдромом малого выброса – уровень артериального давления (АД) выше 160 мм рт. ст. в данной группе встречается чаще, чем в целом по группе. И наоборот, наличие клинической симптоматики задержки жидкости чаще выявляется в подгруппе пациентов с нарушенной функцией почек.



# Хроническая болезнь почек и кардиоваскулярная патология: параллельный путь к смертности.

## *Кардиоренальный континуум*



# Классификация ХБП в зависимости от СКФ и наличия повреждения почек

СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	С повреждением почек *		Без повреждения почек	
	с АГ	без АГ	с АГ	без АГ
> 90	1	1	АГ без ↓ СКФ	Норма
60-89	2	2	АГ со ↓ СКФ	↓ СКФ
30-59	3	3	3	3
15-29	4	4	4	4
< 15 (или диализ)	5	5	5	5

*Примечание:*

*\* повреждение почек определяется как патологические отклонения или маркеры наличия повреждения, включая изменения в анализах крови и мочи или при визуализирующих исследованиях;*

*\*\* может быть нормальным для младенцев и пожилых лиц. Затененная область соответствует ХБП.*

# Формула Cockcroft-Gault

- ⦿ Разработана для определения клиренса креатинина (не СКФ!)
- ⦿ Разработана на группе пациентов мужского пола
- ⦿ Завышает значение клиренса креатинина у больных с СКФ < 60 мл/мин

# Формула MDRD применима:

- ⦿ У пациентов среднего возраста с ХБП кавказской расы с наличием или отсутствием диабетической нефропатии;
- ⦿ У пациентов после трансплантации почки;
- ⦿ У афроамериканцев без заболеваний почек.

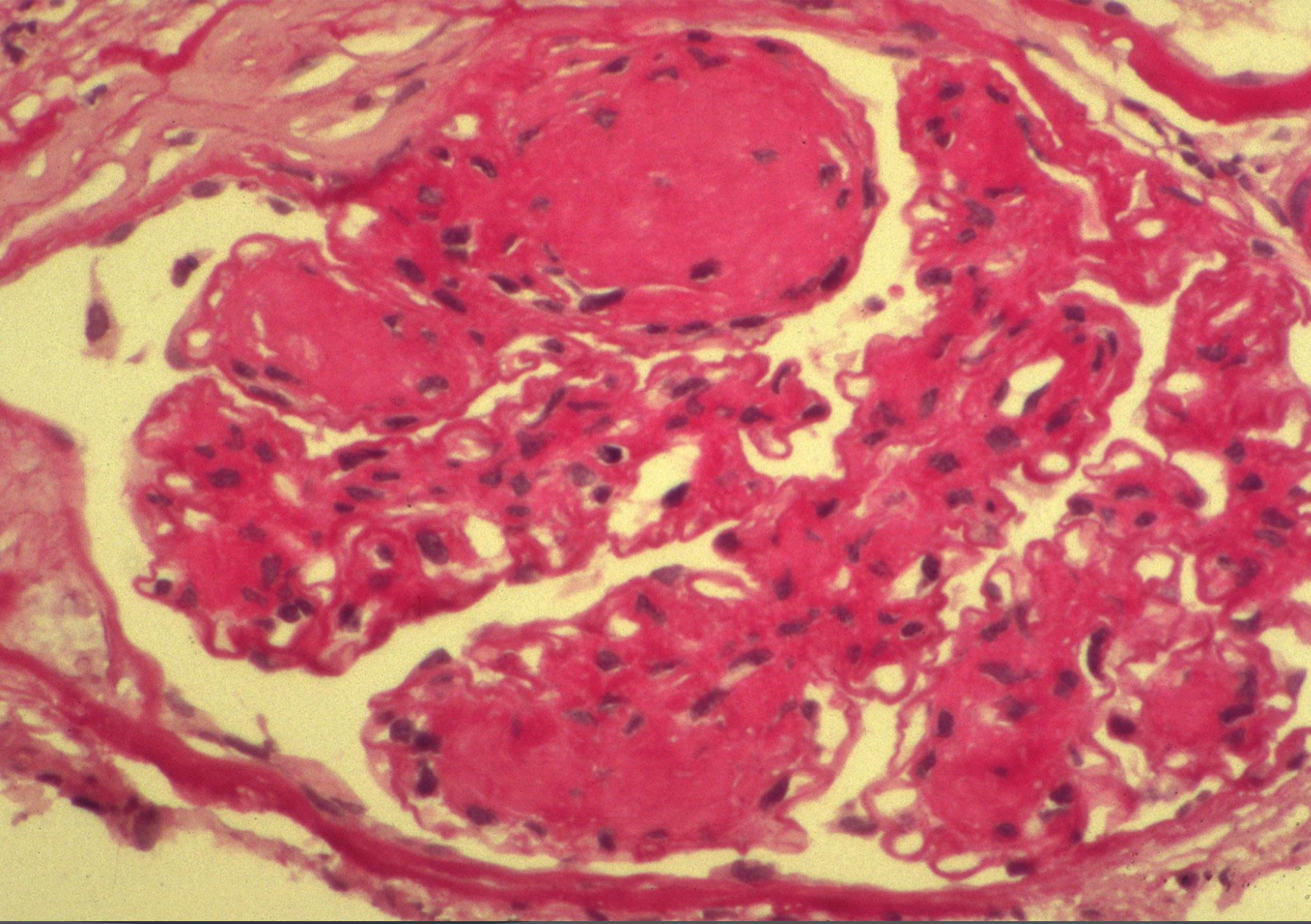
# Формула MDRD не валидирована:

- ⦿ У детей младше 18 лет;
- ⦿ Беременных
- ⦿ Пожилых старше 70 лет
- ⦿ Другие этнические группы
- ⦿ Пациенты с нормальной функцией почек (низкая точность результата)

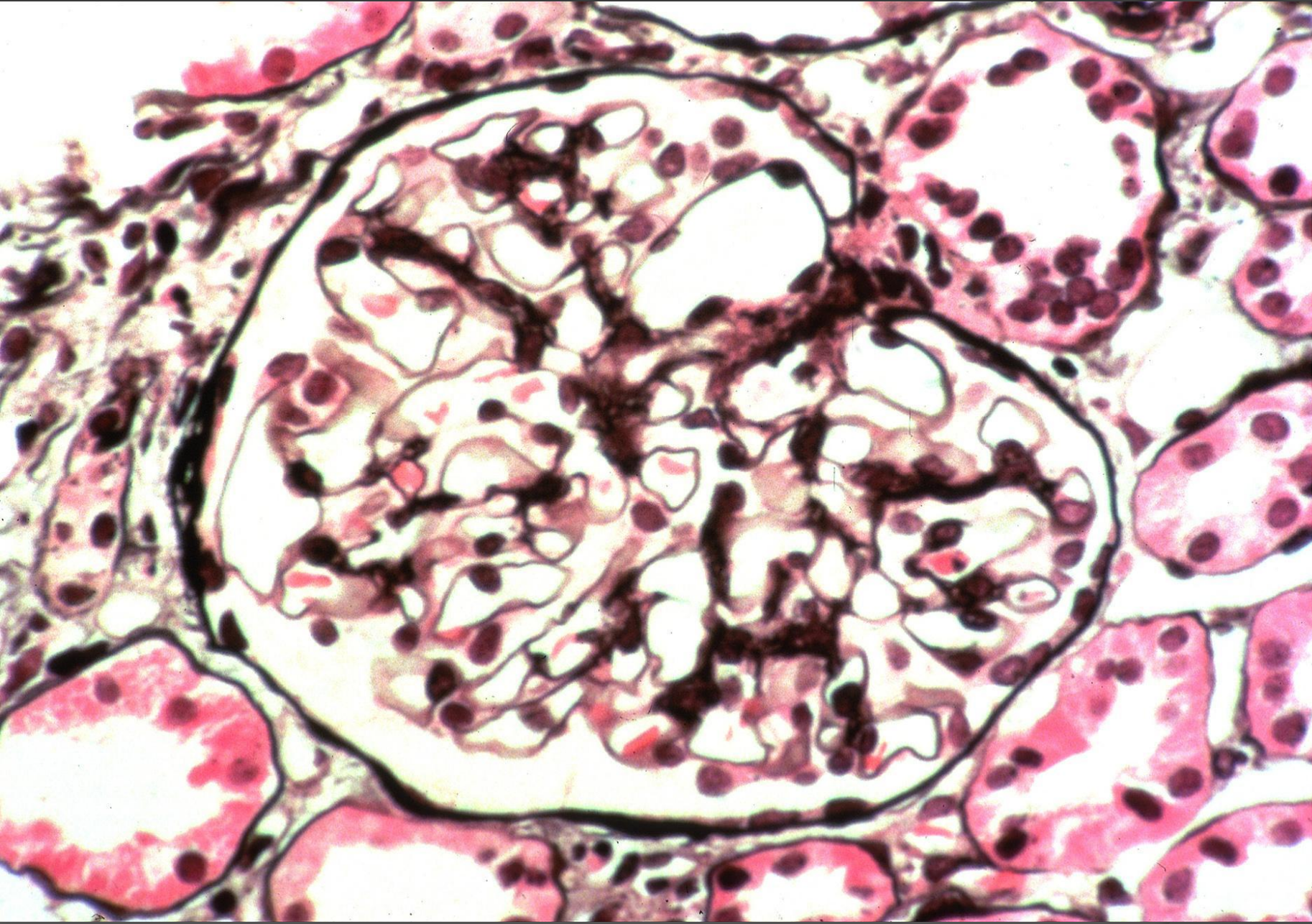
## Показания к применению пробы Реберга

- ⦿ Беременность
- ⦿ Крайние значения возраста и размеров тела
- ⦿ Тяжелая белково-энергетическая недостаточность
- ⦿ Заболевания скелетных мышц
- ⦿ Паралегия и тетраплегия
- ⦿ Вегетарианская диета
- ⦿ Быстро меняющаяся функция почек (напр., ОПН)
- ⦿ Перед назначением нефротоксичных препаратов











# Коррекция факторов риска

- Коррекция массы тела (диета, орлистат)
- Лечение анемии препаратами эритропоэтина улучшает сердечную деятельность, тормозит прогрессирование ХБП.

# иАПФ

- Препараты первого ряда в лечении ХСН
- Доказано нефропротективное действие у пациентов с исходно сохранной функцией почек, а также с умеренной или выраженной ПН
- Терапия ингибиторами АПФ снижает риск развития терминальной стадии ХПН
- Назначение препаратов при развившейся ХПН может быть сопряжено с риском азотемии и гиперкалиемии.
- Целесообразно применение иАПФ, имеющих два пути выведения – через печень и почки.
- Есть данные о необходимости назначения более высоких доз иАПФ (по ср.с гипотензивными) для достижения нефропротективного эффекта.

# БРА-II

- Более специфичны, блокируют действие АП II, образованного любыми не-АПФ путями биосинтеза
- Обладают меньшим количеством побочных действий, т.к. не влияют на брадикинин и др. кинины
- Могут применяться при почечной недостаточности (препараты с преимущественно печеночным путем элиминации)

# β-АБ

- ⦿ Подавляют активность СНС
- ⦿ Доказано: β-АБ блокируют некоторые нейрогормональные системы – РААС, эндотелиновую, систему цитокинов.
- ⦿ Целесообразно применение селективных β-АБ, замедляющих прогрессирование ХСН и имеющих доказанное нефропротективное действие (атенолол, метопролол, лабеталол, небиволол)

# БКК

- Доказано нефропротективное действие недигидропиридиновых БКК, более выраженное, чем у  $\beta$ -АБ.
- Преимущество комбинации ИАПФ и недигидропиридинового АК для уменьшения протеинурии у больных недиабетической нефропатией (PROSCOPA)