# КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

# История

- XVIII век - доктор Richard Bright показал важную роль почек в развитии артериальной гипертонии (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 C.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

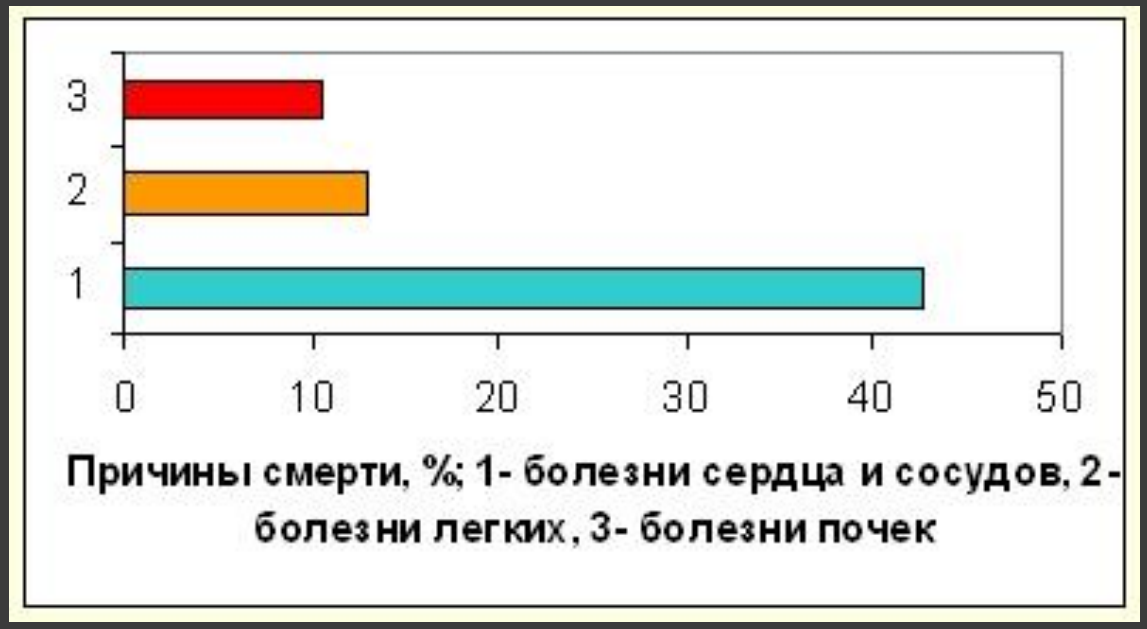
- Распространенность стойкого снижения СКФ менее 60 мл/мин в общей популяции составляет 13%, что сопоставимо с частотой заболеваний, традиционно рассматриваемых как социально значимые – бронхиальной астмой, ИБС и другими. При этом лишь около ¼ лиц со сниженной СКФ информированы о наличии у них хронической 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
- дислипопротеидемия
- 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 транссудации 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 гипертонии 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. B.F. 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) |

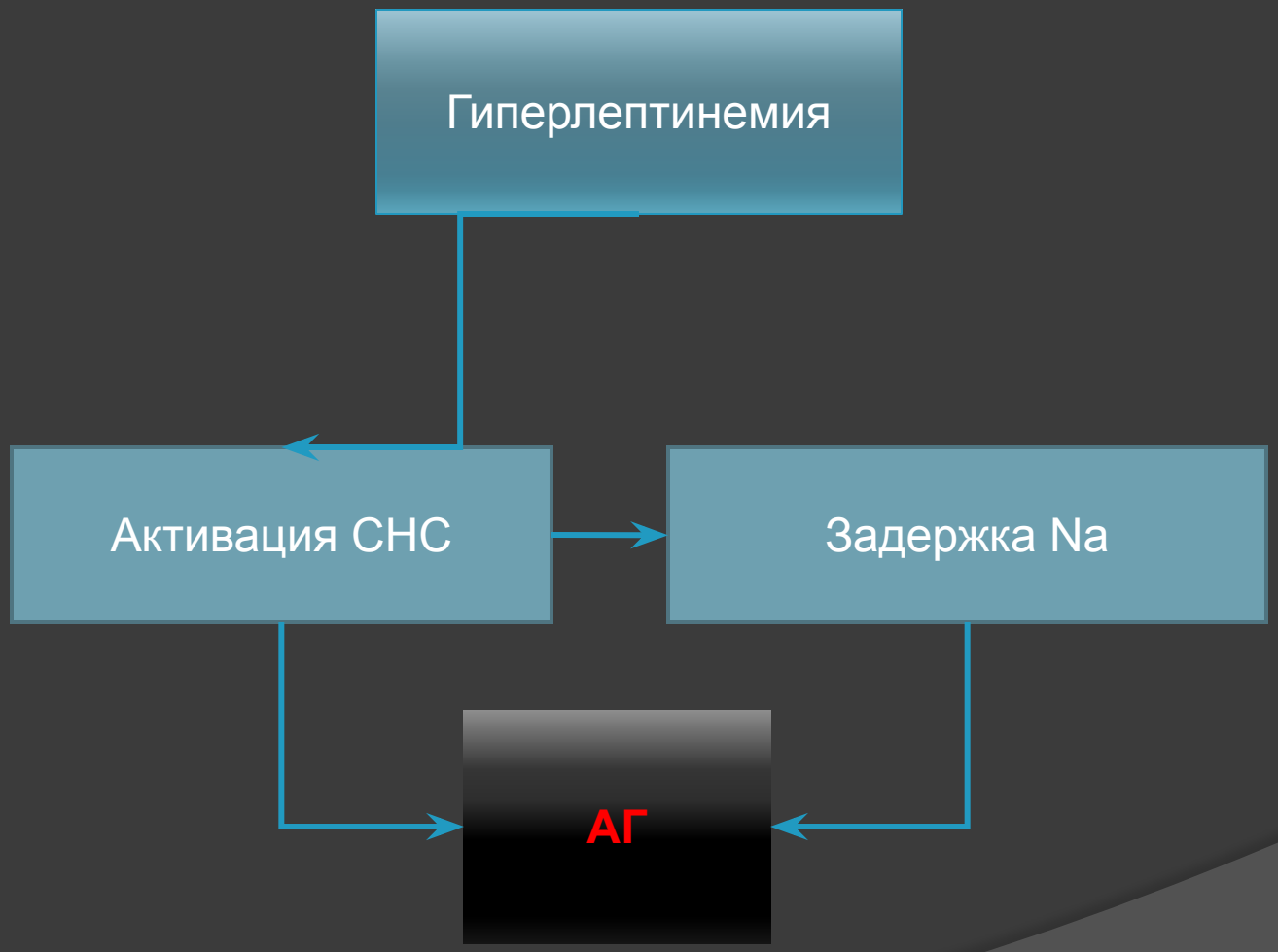
# Артериальная гипертензия

- Артериальная гипертония 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
Активация СНС
Задержка Na
АГ

Гиперлептинемия
Продукция коллагена I типа
Мезангиальные клетки
Эндотелиоциты
Продукция коллагена IV типа
Пролиферация
Экспрессия, секреция ТФР-β
Модуляция процессов воспаления и фиброза

# Ожирение

- Ассоциируется со снижением СКФ
  [Pinto- Siersma S.J. et al. Kl. 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]

# Дислипопротеидемия

- Дислипопротеидемия, 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 мочекислой 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

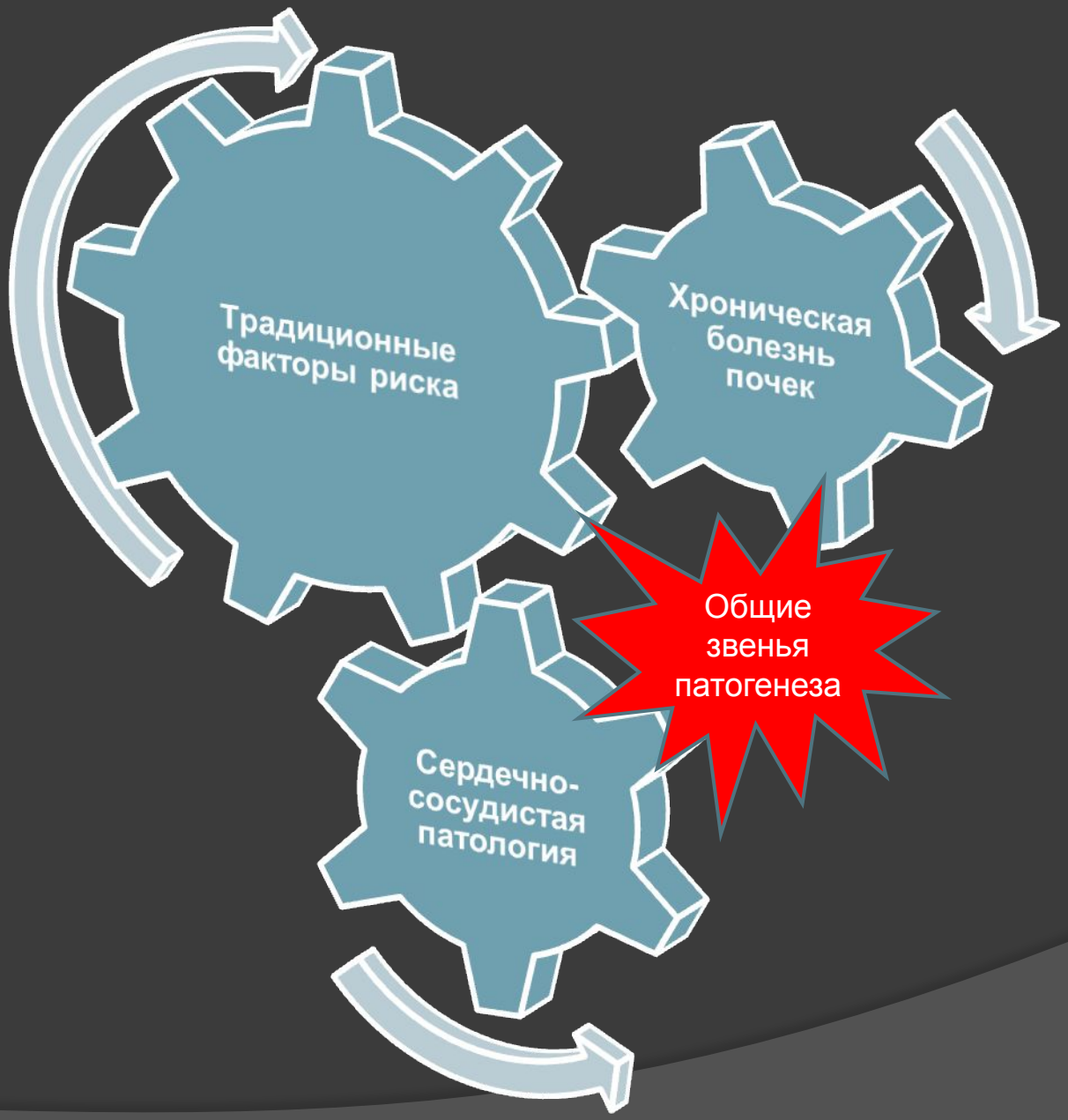
- **Аннексин-5 -** белок, обладающий способностью связываться с фосфолипидами, содержится в гладкой и скелетной мускулатуре, эндотелии, хондроцитах, некоторых видах нейронов.
- Аннексин-5 блокирует «дефектные» участки клеточной мембраны, ингибируя провоспалительную и прокоагулянтную активность клеток. Маркер апоптоза, нарушений микроциркуляции.
- Доказано, что уровень Ан-5 повышается при сниженной СКФ, доказана тесная связь его уровня с дислипопротеидемией; 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, обусловливает 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).


Традиционные факторы риска
Хроническая болезнь почек
Сердечно-сосудистая патология
Общие звенья патогенеза

# 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*

Sarnak MJ, AJKD 2000, 35(Suppl 1): 117-131

# Классификация ХБП в зависимости от СКФ и наличия повреждения почек

| СКФ, мл/мин/1,73 м$^2$ | 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 Cocroft-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:

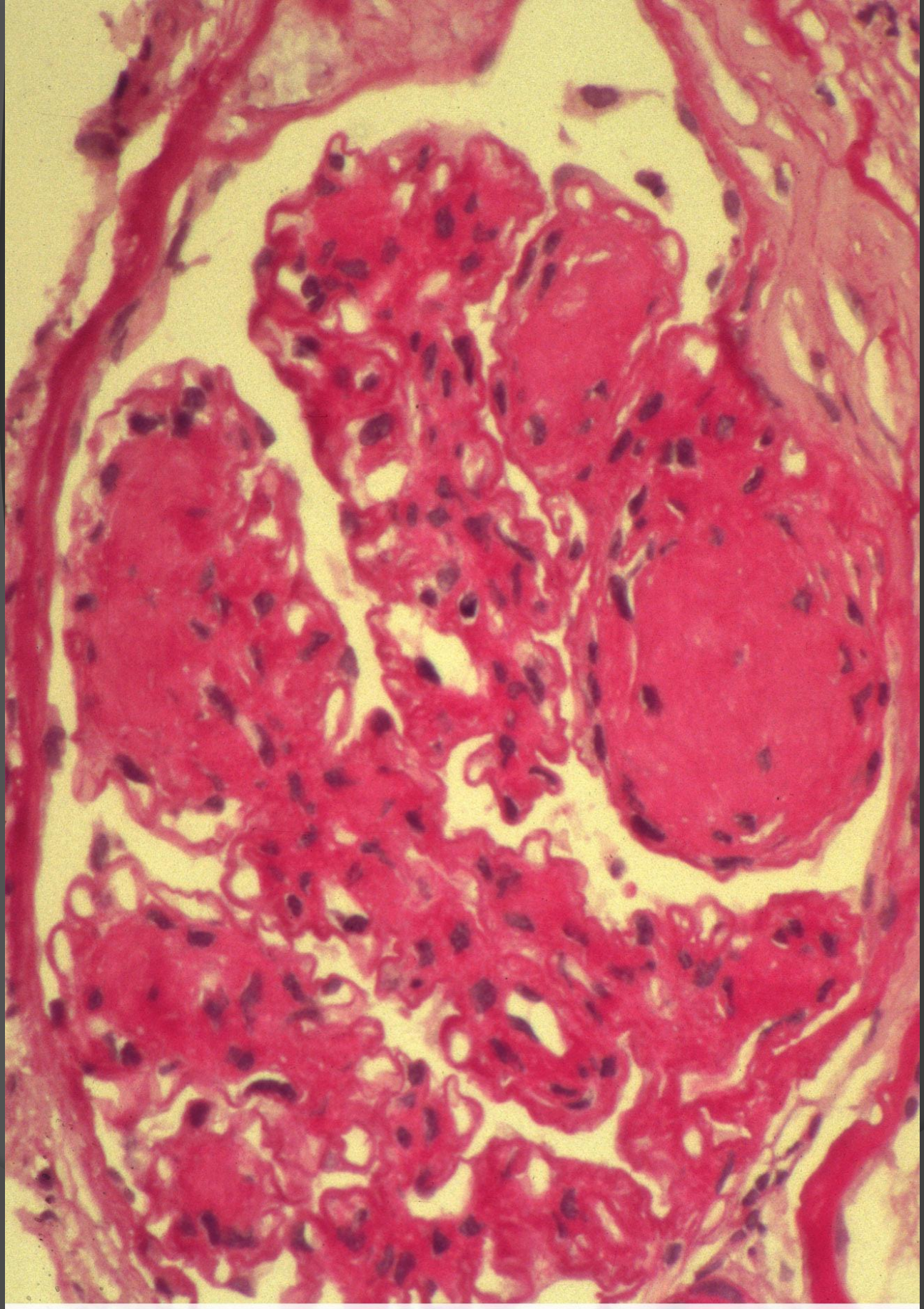
- У пациентов среднего возраста с ХБП кавказской расы с наличием или отсутствием диабетической нефропатии;
- У пациентов после трансплантации почки;
- У афроамериканцев без заболеваний почек.

# Формула MDRD не валидирована:

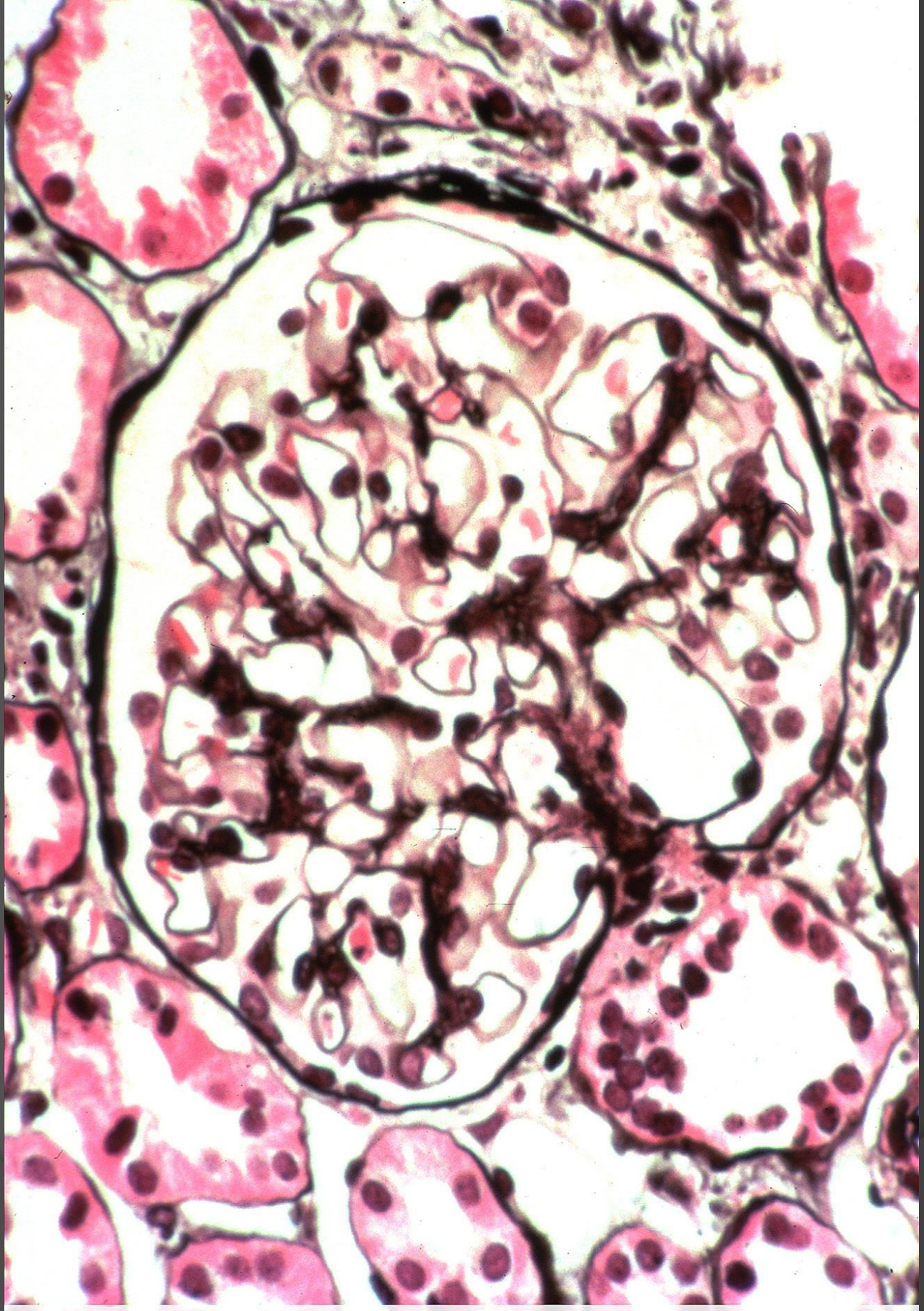
- У детей младше 18 лет;
- Беременных
- Пожилых старше 70 лет
- Другие этнические группы
- Пациенты с нормальной функцией почек (низкая точность результата)

# Показания к применению пробы Реберга

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



Copyright © 1999 by the National Kidney Foundation



Copyright © 1999 by the National Kidney Foundation

# 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 АТII, 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 β-АБ.
- Преимущество комбинации ИАПФ и недигидропиридинового АК для уменьшения протеинурии у больных недиабетической нефропатией (PROCOPA)