

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК

Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Моисеев В. С.

Кардиоренальные взаимодействия являются актуальной и одной из наиболее обсуждаемых проблем современной медицины. Обсуждается эволюция взглядов на кардиоренальные синдромы, хроническую болезнь почек. Представлены российские и международные данные об их распространенности, прогностическом значении, патофизиологических механизмах, подходах к диагностике, профилактике и лечению. Обозначаются нерешенные вопросы и перспективы исследований в области кардиоренальной медицины.

Российский кардиологический журнал 2013, 4 (102): 33-37

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, хроническая болезнь почек, нефропротективные стратегии.

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. – д. м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН, Виллевалде С. В.* – д. м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН, Моисеев В. С. – д. м.н., профессор,

акад. РАМН, зав. кафедрой факультетской терапии медицинского факультета РУДН.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): villevaides@mail.ru

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, А/Кр – отношение альбумин/креатинин, БИВА – биоимпедансный векторный анализ, ИЛ – интерлейкин, Кр – креатинин, КРС – кардиоренальный синдром, МАУ – микроальбуминурия, ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОПП – острое почечное повреждение, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, CKD-EPI – chronic kidney disease epidemiology collaboration, KIM – kidney injury molecule, MDRD – modification of diet in renal disease study, NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Рукопись получена 01.08.2013

Принята к публикации 16.08.2013

Кардиоренальные взаимодействия привлекают в последние годы все большее внимание, что обусловлено ростом распространенности сердечно-сосудистой и почечной патологии, сахарного диабета (СД), ожирения, увеличением продолжительности жизни больных при этих заболеваниях, более частым применением интервенционных методов обследования и лечения [1, 2]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти при хронической болезни почек (ХБП), а последняя является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти.

Заболевания сердца и почек имеют общие “традиционные” факторы риска (артериальную гипертензию (АГ), СД, ожирение, дислипидемию и др.), а при их сочетании действуют и “нетрадиционные” почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление, гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на развитие и прогрессирование ССЗ.

По данным многочисленных проспективных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функцией почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций [3]. В исследовании

ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) частота новых сердечно-сосудистых осложнений составила 4,8% у больных со 2 стадией ХБП и возростала почти вдвое при 3–4 стадиях. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции. Более половины смертей при терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) связаны с ССЗ.

В свою очередь, вероятность развития нарушения функции почек у больных с ССЗ значительно выше, чем в популяции. По данным регистра NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности снижения СКФ <60 мл/мин в 3,7 раза большей, чем при сохранной функции почек. Даже у пациентов с АД в пределах 130–139/85–89 мм рт.ст. вероятность появления микроальбуминурии (МАУ) увеличивается в 2,13 раза по сравнению с таковой при нормальных значениях АД. 33,6% больных, перенесших инфаркт миокарда, имеют ХБП 3–5 стадии. При сердечной недостаточности уровень летальности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса левого желудочка или функциональный класс по NYHA.

Широкая распространенность нарушения функции почек при различных заболеваниях, в том числе не являющихся первично почечными, установленная неблагоприятная прогностическая значимость сниженной СКФ и альбуминурии как в отношении сер-

Таблица 1

Прогноз ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии

				Альбуминурия		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	C1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60–89	Низкий	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45–59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3b	Существенно снижена	30–44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15–29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание: низкий риск – при отсутствии других признаков повреждения почек – ХБП отсутствует.

дечно-сосудистых, так и почечных исходов, делало необходимым разработку единых подходов к ведению пациентов с нарушением функции почек. В 2002г обосновано и введено наднормативное понятие “хроническая болезнь почек”, представлены первые рекомендации по ХБП, а в 2013г опубликована их новая версия [4]. Научным обществом нефрологов России предложен проект национальных рекомендаций [5]. Разработано более общее, чем острая почечная недостаточность, понятие острого почечного повреждения (ОПП) [6], появились такие понятия, как кардиоренальный синдром (КРС), кардиорено-метаболический синдром, кардиоренальный анемический синдром. Существенные изменения претерпел почечный раздел рекомендаций по АГ, нарушениям липидного обмена, кардиоваскулярной профилактике, появились первые совместные рекомендации Российского общества кардиологов и Научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек и прогнозированию сердечно-сосудистого риска [7]. В 2009г была создана европейская рабочая группа по кардиоренальной медицине (EURECA-m – European Renal and Cardiovascular Medicine), основной целью которой является организация совместной работы научно-исследовательских центров и специалистов различного профиля по изучению актуальных вопросов этой новой области медицины, а также разработка образовательных программ для врачей и пациентов.

Кардиоренальные синдромы

Ранее отсутствовало точное определение и согласованные представления о кардиоренальных взаимодействиях, что создавало трудности для своевременной диагностики и лечения этой патологии. В 2008г была представлена классификация КРС с выделением 5 типов [8]. Кардиоренальный синдром – это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция

одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого.

Острый КРС характеризуется внезапным ухудшением сердечной деятельности, приводящим к ОПП, встречается при остром коронарном синдроме в 9–19%, при кардиогенном шоке – в 70% случаев. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) осложняется ОПП у 24–45% больных. ОПП обычно развивается в первые дни госпитализации (70–90% – в первые 7 дней). У этих пациентов часто в анамнезе имеется ХБП. Развитие ОПП ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистой и общей смертности, более продолжительной госпитализацией и частотой повторных госпитализаций, прогрессированием ХБП. Риск неблагоприятных исходов увеличивается независимо от транзиторности или устойчивости ОПП: даже незначительное повышение сывороточного креатинина (Кр) на 0,3 мг/дл (26,6 мкмоль/л) ассоциируется с ростом смертности.

Своевременная диагностика острого КРС имеет определяющее значение для тактики ведения и прогноза. Клинические проявления запаздывают (повышение уровня Кр сыворотки и симптомы наблюдаются на фоне уже развившегося ОПП), что требует изучения и внедрения в клиническую практику лабораторных и инструментальных методов раннего выявления ОПП. Наибольший интерес вызывают такие биомаркеры ОПП, как ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин (NGAL), провоспалительный интерлейкин-18 (ИЛ-18), молекула почечного повреждения (KIM), цистатин С. Перспективным представляется использование биоимпедансного векторного анализа (БИВА) как рутинного объективного метода оценки гидратации непосредственно у постели больного.

В клинике внутренних болезней РУДН при изучении ОПП у пациентов, госпитализированных с ОДХСН (n=183), установлено, что повышение

NGAL и ИЛ-18 в моче, а также цистатина С в сыворотке является не только маркером уже развившегося ОПП, но и предиктором его развития при госпитализации. Повышение уровня NGAL в моче при поступлении $>184,3$ нг/мл ассоциировано с персистирующим характером ОПП и более высоким риском летального исхода в течение 30 дней. БИВА позволяет выделить группу больных с гипervолемией при отсутствии выраженных клинических проявлений системного застоя. Сахарный диабет, анамнез ХБП, гипергидратация по данным БИВА, мужской пол являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов острого КРС (30-дневная смертность, повторная госпитализация по поводу ХСН в течение 6 месяцев).

Хроническая болезнь почек в современных рекомендациях

Важные последствия имело внедрение в реальную клиническую практику единых подходов к диагностике ХБП. За прошедшие десять лет значительно повысилась осведомленность и настороженность врачей различных специальностей в отношении ХБП как значимой проблемы здравоохранения. Стратегия популяционного и целевого (в группах риска) скрининга привела к выявлению нарушения функции почек и началу нефропротективной терапии на ранних стадиях, появилась тенденция к снижению количества пациентов с заболеваниями почек, впервые диагностированных на стадии ТХПН и нуждающихся в заместительной терапии.

В последние годы получены убедительные данные о том, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТХПН, острого повреждения почек и прогрессирования ХБП существенно отличаются в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой в любом диапазоне СКФ [9, 10]. Таким образом, расчет СКФ и определение экскреции альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение. Эти данные послужили основанием для изменений классификации ХБП [4, 5]. В соответствии с обновленными рекомендациями ХБП классифицируют не только с учетом категорий СКФ, но и альбуминурии, что позволяет стратифицировать больных ХБП по риску развития почечных исходов (снижение СКФ, прогрессирование альбуминурии, ОПП, ТХПН) и других осложнений (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, эндокринные и метаболические нарушения, лекарственная токсичность) (табл. 1) [4].

Для оценки функционального состояния почек, кроме особых ситуаций, рекомендуется для расчета СКФ использовать формулу СКД-EPI (2009г), а для оценки альбуминурии предпочтительнее рассчитывать отношение А/Кр или протеин/Кр в утренней порции мочи.

Согласно собственным данным, МАУ сочеталось со сниженной СКФ лишь у 3,6% больных АГ без СД и у 8,7% больных – с АГ и СД. У больных неосложненной АГ без СД ($n=576$) обосновано значение МАУ как интегрирующего маркера поражения органов-мишеней: у пациентов с МАУ шанс наличия поражения любого другого органа-мишени в 19,5 раз выше в сравнении с пациентами без МАУ [11].

В рекомендациях по АГ 2007/2008гг к признакам поражения почек наряду с ранее учитывавшимися незначительным повышением уровня Кр и МАУ было добавлено снижение расчетной СКФ или клиренса Кр, а определение МАУ стало обязательным у всех больных, а не только у пациентов с СД. Введение снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² как признака субклинического поражения почек на 56,4% уменьшало пропорцию пациентов с низким/средним риском [11]. Установлено, что наиболее оптимальный алгоритм выявления поражения органов-мишеней у больных неосложненной АГ начинается с оценки функционального состояния почек – расчета СКФ и определения альбуминурии.

В европейских рекомендациях 2013г исключены диагностические критерии по Кр сыворотки, а критерии по расчетной СКФ заменены на категорию ХБП. При этом ХБП разделена по рубрикам в зависимости от уровня СКФ: пациенты с ХБП и СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² (3 стадии) относятся к имеющим поражение органов-мишеней, а пациенты с ХБП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4–5 стадий) – ассоциированные клинические состояния.

Механизмы взаимосвязи нарушений функции почек и сердечно-сосудистых осложнений

Точные механизмы взаимосвязи почечной дисфункции и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза не установлены. Не исключается роль субклинического воспаления. У больных с АГ и СД 2 типа с нормальным уровнем Кр ($n=158$) цистатин С обладал наибольшей чувствительностью в отношении выявления ранних нарушений функции почек. Выявлена независимая связь цистатина С с провоспалительным цитокином фактором некроза опухоли- α (ФНО- α) ($\beta = -0,25$; $p < 0,01$), которая не зависела от наличия субклинического поражения почек [12]. Необходимы проспективные исследования для уточнения причинно-следственных связей между поражением почек и воспалительным статусом.

Имеются данные о взаимосвязи между артериальной ригидностью и функциональным состоянием почек у больных с ХБП 4–5 стадии, однако данные о наличии этой взаимосвязи у больных с СКФ >60 мл/мин/1,73 м² остаются противоречивыми. Нами выявлены достоверные различия между характеристиками артериальной ригидности, отра-

женной волны, центрального систолического и пульсового АД между пациентами с АГ и СКФ >90 мл/мин/1,73 м² и СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² (т. е. в диапазонах СКФ, свидетельствующих об отсутствии субклинического поражения почек). Эти различия выявлялись независимо от метода расчета СКФ (CKD-EPI или MDRD). Важным механизмом развития васкулопатии при АГ является окислительный стресс. У больных АГ установлена независимая взаимосвязь между концентрацией F2-изопростана в моче (ранний маркер окислительного стресса) и СКФ (обратная) и характеристиками артериальной ригидности (прямая) [13].

Нефропротективные стратегии

Для предотвращения осложнений и замедления прогрессирования ХБП необходимо воздействовать на основные модифицируемые факторы риска — высокие уровни АД и протеинурию, плохой метаболический контроль СД, ожирение, дислипидемию, курение, анемию, нарушение фосфорно-кальциевого обмена.

Важнейшим положением, определяющим тактику ведения больных с ХБП, является признание ХБП независимым фактором риска развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску осложнений. В соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2012г) пациенты с ХБП (определяемой по СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) относятся к категории очень высокого риска развития смертельных сердечно-сосудистых осложнений, что предполагает соответствующую тактику достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности для данной категории риска ($<1,8$ ммоль/л). Европейские рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике (2012 г) предполагают разделение больных ХБП на категории высокого (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) и очень высокого (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) риска смертельных сердечно-сосудистых осложнений, что в большей степени отражает

современные представления о различном прогнозе больных в зависимости от уровня СКФ.

В международных рекомендациях 2012–2013 гг сформулированы новые целевые уровни АД у больных с ХБП. В настоящее время с позиций доказательной медицины у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией уровень целевого систолического АД составляет <140 мм рт.ст., а при наличии явной протеинурии можно рассматривать достижение целевого уровня АД <130 мм рт.ст. при условии мониторингирования динамики СКФ. Целевой уровень диастолического АД составляет <90 мм рт.ст.

Снижение протеинурии признается терапевтической целью на основании данных рандомизированных клинических исследований, сообщающих о связи изменений экскреции альбумина с мочой с риском почечных и сердечно-сосудистых осложнений. Однако в настоящее время мы не располагаем данными исследований, сравнивающих режимы более или менее агрессивного снижения протеинурии в отношении почечных или сердечно-сосудистых исходов. Убедительно показано, что блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии по сравнению с плацебо или другими антигипертензивными препаратами у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, ССЗ, а также эффективны в предотвращении МАУ. Достижение целевого АД обычно требует использования комбинированной терапии.

Ведение пациентов с кардиоренальной дисфункцией представляет собой сложную задачу. Одним из основных нерешенных вопросов остается ранняя диагностика КРС, которая позволила бы предотвратить органное повреждение или, по крайней мере, замедлить прогрессирование дисфункции сердца и почек. Необходимы объединение усилий специалистов различного профиля, а также проведение проспективных клинических исследований для уточнения патофизиологических механизмов, разработки методов ранней диагностики, определения принципов эффективной профилактики и лечения КРС.

Литература

- Mukhin N. A., Moiseev V. S., Kobalava Zh. D. et al. Cardiorenal interactions: clinical implication and role in pathogenesis of cardiovascular and renal diseases. *Ter Arkh.* 2004; 76 (6):39–46. Russian (Мухин Н. А., Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер. Архив* 2004; 6:39–46).
- Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Efremovtseva M. A., Moiseev V. S. Cardiorenal relationship: current understanding. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2010; 9 (4):4–11. Russian (Кобалава Ж. Д., Виллеальде С. В., Ефремовцева М. А., Моисеев В. С. Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2010; 9 (4):4–11).
- Go A. S., Chertow G. M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–305.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl.)* 2013; 3:1–150.
- The Working Group of the Russian Scientific Society of Nephrology. National guidelines. *Chronic kidney disease: basic principles, the definition, diagnosis, screening, approaches to prevention and treatment.* <http://journal.nephrolog.ru/ckd/> Russian (Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>).
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. (Suppl.)* 2012; 2:1–138.
- Renal function and prediction of cardiovascular risk. Guidelines of Russian Scientific Society of Cardiology and Russian Scientific Society of Nephrology. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2008; 7 (6). Supplement 3. Russian (Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации ВНОК и НОНР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6). Приложение 3).
- Ronco C., McCullough P., Anker S. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31:703–11.

9. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375 (9731):2073–81.
10. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80 (1):17–28.
11. Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Efremovtseva M. A. Independent diagnostic value of microalbuminuria and calculated glomerular filtration rate in patients with arterial hypertension for detection of subclinical renal involvement. *Kardiologiya*. 2010;4: 12–17. Russian (Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А. Самостоятельное диагностическое значение микроальбуминурии и расчётной скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией для выявления субклинического поражения почек. *Кардиология*. 2010; 4:12–17).
12. Villevalde S. V., Gudgalis N. I., Kobalava Zh. D. Cistatin C. as a novel marker of renal function impairment and cardiovascular risk. *Kardiologiya*. 2010; 6:78–82. Russian (Виллевалде С. В., Гудгалис Н. И., Кобалава Ж. Д. Цистатин С как новый маркер нарушения функции почек и сердечно-сосудистого риска. *Кардиология*. 2010; 6:78–82).
13. Troshina A. Correlation between arterial stiffness and glomerular filtration rate in hypertensive patients/Troshina A., Kokovskaya Y., Villevalde S., Kobalava Zh. //49th ERA-EDTA Congress – 2012–24–27 May, Paris, France.

Cardiovascular disease and renal function

Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Moiseev V. S.

Cardiorenal interactions are one of the important and widely discussed problems of modern medicine. The paper discusses the evolution of the medical views on cardiorenal syndromes and chronic kidney disease. Russian and international data on prevalence, prognostic value, pathophysiologic mechanisms, prevention, and treatment of these conditions are presented. The authors discuss unresolved issues and potential directions of future research in the field of cardiorenal medicine.

Russ J Cardiol 2013, 4 (102): 33-37

Key words: cardiorenal syndrome, chronic kidney disease, nephroprotective strategies.

Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia.

**КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА**
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

**РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**
Russian Journal of Cardiology





Подписка на 2014 г.

На сайте Издательства — www.rosccardio.ru открыта подписка на электронную версию журналов на 2014 г.

Электронная версия журнала — это:

- оперативное получение информации
- мобильность
- независимость

Подписка через сайт — это: удобство оформления и оплаты

Журнал	Электронная версия	Бумажная версия*	Электронная+ бумажная версии*
 Российский кардиологический журнал (6 номеров)	500,00 руб.	760,00 руб.	±260 860,00 руб.
 Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)	500,00 руб.	890,00 руб.	±390 990,00 руб.
 +  РКЖ+КТиП (по 6 номеров)	1000,00 руб.	1650,00 руб.	2650 1850,00 руб.

*Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.