

Иманов Б.Ж., Туменбаева Д.А., Калиев К.Р., Калиев Р.Р., Сарыбаев А.Ш.

4-ЧУ ТИПТЕГИ КАРДИОРЕНАЛДЫК СИНДРОМ

Иманов Б.Ж., Туменбаева Д.А., Калиев К.Р., Калиев Р.Р., Сарыбаев А.Ш.

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ТИП 4

B.Zh. Imanov, D.A. Tumenbaeva, K.R. Kaliev, R.R. Kaliev, A.Sh. Sarybaev

CARDIORENAL SYNDROME TYPE 4

УДК: 616-036.12: 616.61-78

Макалa 4-чу типтеги кардиореналдык синдром же өнөкөт рено-кардиалдык синдром жөнүндө баяндайт. 4-чу типтеги кардио-реналдык синдром деп “бөйрөктүн өнөкөт” оорусунун жүрөктүн оорусун пайда кылганы эсептелет. Бөйрөктүн өнөкөт оорусунун күчөшү жүрөктүн комплекстик жана ар тараптан жабырланышына алып келет.

Негизги сөздөр: кардиореналдык синдром, бөйрөктүн өнөкөт оорулары, жүрөк-кан тамыр системасы, гемодиализ.

Обзор посвящен кардиоренальному синдрому тип 4, или хроническому рено-кардиальному синдрому. Кардиоренальный синдром тип 4 был определен как “хронические нарушения функции почек, приводящие к болезни сердца”. Прогрессирование стадии хронической болезни почек приводит к комплексному и многоуровневому поражению сердца.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, хронические болезни почек, сердечно-сосудистая система, гемодиализ.

The review is devoted to the cardio-renal syndrome type 4 or chronic Reno-cardiac syndrome. Cardio-renal syndrome type 4 was defined as “chronic renal dysfunction, leading to heart disease”. The progression stage hronicheskoi kidney disease leads to complex and multi-level heart damage.

Key words: cardiorenal syndrome, chronic kidney diseases, cardiovascular system, hemodialysis

Как было отмечено Eckardt and colleagues (2013) [1] хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как нарушение функций почек или протеинурия, подтвержденные два или более раз за период продолжительностью три и более месяцев. Для оценки гломерулярной фильтрации рекомендуется метод расчета, и в последнее время предпочтение отдается уравнению, предложенному Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (чаще всего известен как СКД-ЕПИ), которое принимает во внимание пол, возраст, этническое происхождение и концентрацию креатинина сыворотки крови (KDIGO, 2013) [2]. Протеинурия предпочтительно должна быть оценена соотношением альбумина мочи к креатинину (KDIGO, 2013) [2]. На основе этих измерений ХБП классифицируется на шесть стадий по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (С1, С2, С3А, С3В, С4, и С5) и три стадии протеинурии (1, 2 и 3), когда стадия 1 признается при нормальных показателях, а стадия 3 отражает самое тяжелое состояние [2].

Заболевания почек и сердца часто сосуществ-

вуют [3]. Функция сердца сильно зависит от регуляции водно-солевого обмена почками, которая прямо зависит от кровотока и давления создаваемого сердцем. Ухудшение функции одного из этих органов вызывает порочный круг событий, ведущих к мультиорганной недостаточности. Хотя и хорошо известно о нарушении функции почек у пациентов с заболеваниями сердца [4-6], остается неясным является ли почечная недостаточность пассивным ответом на недостаточность сердечной деятельности. Существование сердечной и почечной патологии у одного и того же пациента с 2004-года стало называться кардио-ренальным синдромом (КРС), являясь объектом многочисленных исследований. Клиническая классификация кардиоренального синдрома основана на первичной дисфункции органов, критерии классификации недавно были рассмотрены рабочей группой Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [7-11].

КРС тип 4, или хронический рено-кардиальный синдром, был определен как “хронические нарушения функции почек, приводящие к болезни сердца” и подразумевает крайнюю степень риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП, в том числе хроническими гломерулонефритами и ауто-сомно-доминантным поликистозом почек [12, 13].

Согласно консенсусу ADQI [14] хронический рено-кардиальный синдром (КРС тип 4) - это ХБП приводящая к дисфункции, повреждению и/или заболеванию сердца. При этом имеется в виду, что заболевание или нарушение функции сердца развивается вторично по отношению к ХБП. Существует градуированная и независимая ассоциация между тяжестью ХБП и неблагоприятными сердечными исходами. В недавнем проведенном мета-анализе [15], была описана экспоненциальная зависимость между тяжестью дисфункции почек и риском всех случаев смертности, показано преобладание сердечно-сосудистой смертности, составляющей более 50% общей смертности [10].

С прогрессированием стадии ХБП, кульминацией которой является необходимость заместительной почечной терапии (ЗПТ) в качестве компонента стадии С 5 ХБП, связи между ХБП и поражением сердца становятся комплексными и многоуровневыми. С неуклонным ростом больных с ХБП в популяции, ожидается, что КРС тип 4 может вызвать значительные последствия, как на индивидуальном, так и на общественном уровне [14].

При коронарной болезни сердца (КБС) и

сердечной недостаточности в развитии болезней почек и сердца могут быть одни и те же или общие факторы риска, отражающие распространенность поражения сосудов и эндотелиальной дисфункции и/или токсический эффект уремии [16]. Кроме того, наличие самой КБС может способствовать склонности к аритмии и застойной сердечной недостаточности [17]. Прогрессирование патологии почек приводит к повреждению сердца через различные механизмы и факторы, как традиционные, так и нетрадиционные, некоторые из которых являются в кульминации результатом самой процедуры диализа у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [18, 14].

Были проанализированы данные более чем 1,4 миллиона человек в нескольких мета-исследованиях [19, 20]. Риск сердечно-сосудистой смертности изменился ненамного при СКФ более 75 мл/мин/1,73 м² после поправки на традиционные сердечно-сосудистые факторы, и линейно увеличивается с уменьшением СКФ ниже этих показателей [19, 20]. Сердечно-сосудистая смертность была выше почти в два раза у больных с 3-й стадией ХБП (СКФ 30-59 мл/мин*1,73 м²) и в три раза выше на стадии С 4 (15-29 мл/мин*1,73 м²), чем у лиц с нормальной функцией почек [19, 20]. При альбуминурии в верхнем пределе (30-299 мг/г) риск сердечно-сосудистой смертности с поправками повышается более чем в два раза по сравнению с таковой у лиц с нормальной альбуминурией [19, 20]. Даже небольшой рост альбуминурии требует клинического внимания.

Важно, что у пациентов с развитой ХБП (стадии С3А и С3В), сердечно-сосудистая смертность намного больше чем уровень почечной недостаточности [21-23]. Эти данные указывают, что истинная тяжесть болезни у пациентов с ХБП связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, нежели риском достижения терминальной почечной недостаточности и требующей ЗПТ. Только у пациентов с поздней стадией ХБП (С4) риск почечной недостаточности превышает риск сердечно-сосудистых событий [24, 25].

У пациентов в начальной стадии или в стадии развития ХБП увеличивается частота гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В развитии ГЛЖ кроме гипертонии могут играть роль и почечная анемия [26], и увеличение жесткости сосудов, что в последующем ведет к снижению коронарного резерва [27]. Как известно подавляется и экспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что предполагает возможный механизм коронарной эндотелиальной дисфункции в ранние стадии ХБП [28]. Гистологически, ГЛЖ при ХБП характеризуется миокардиальным фиброзом, что может приводить к нарушению сократимости. Хотя эти данные противоречивы [29].

ХБП также вызывает дислипидемию и воспаление [30]. У пациентов с нарушенной функцией почек и высокой альбуминурией липидный профиль становится атерогенным, отчасти по причине нарушения

функции холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и чрезмерного окисления холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [31]. Кроме того, воспаление является одним из патогенетических факторов, который может внести свой вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, как это было подтверждено в исследованиях, где показано значительное увеличение С-реактивного белка у пациентов с ХБП со значимой положительной корреляцией с резистивным индексом почек и отрицательной корреляцией с СКФ [32-34].

Другие факторы повышающие сердечно-сосудистый риск у пациентов с ХБП включают подъем активности ренин-ангиотензиновой (РААС) и симпатической нервной систем. Ангиотензин стимулирует продукцию супероксидов, интерлейкина-6 и других цитокинов. Биоактивность оксида азота, который участвует в сокращении и росте гладкой мускулатуры сосудов, агрегации тромбоцитов, а также в адгезии лейкоцитов в эндотелий, уменьшается. У лиц с ХБП падает активность ренелазы. Все эти вазоактивные сдвиги препятствуют нормальной эндотелиальной функции [28, 35].

Также, у пациентов с ХБП значительно увеличивается концентрация В-типа натрийуретического пептида и связанного с N-терминалом про-В-типа натрийуретического пептида по сравнению с пациентами соответствующего возраста и пола с нормальной функцией почек, даже без явной сердечной недостаточности [36].

В последние годы особое внимание было уделено роли задержки фосфатов и связанных с ней расстройств, подпадающих под раздел минеральных и костных нарушений ХБП (ХБП-МКН). У пациентов с нарушением функции почек часто развивается дефицит активности витамина Д из-за отсутствия его предшественника, нарушения активности почечного фермента 1 α -гидроксилазы, который преобразует этот предшественник в активный гормон, или обоих [37]. В результате этого нарушается фосфорно-кальциевый обмен в тканях и возникает гиперфосфатемия [38].

Данное расстройство характеризуется ранним нарушением скелетного гомеостаза, уменьшением активности витамина D, и последующим гиперпаратиреозом. В отношении к 4-типу КРС, проявляется кальцификация сосудов, сосудистая сеть и клапаны сердца буквально фенотипически трансформируются и начинают окостеневать.

В частности, гладкомышечные клетки сосудов подвергаются преобразованию в клетки, которые имеют характерные остеобластам признаки, экспрессирующие такие же клеточные маркеры и генерирующие такие же клеточные продукты, необходимые для производства и поддержания костной ткани [39].

У гемодиализных пациентов, функционирующий артериовенозный шунт, дополнительно вносит вклад в объемную перегрузку [40]. Это увеличение сердечной нагрузки приводит к компенсаторной

гипертрофии, и соответственно - к чрезмерной работе сердечных миоцитов с ростом потребности в доставке кислорода. Неизбежно происходит отмирание и фиброз миоцитов, приводящий к расширению камер и систолической дисфункции [41, 42].

Но в другом исследовании результаты показали, что гипертрофия сердца, вызванная ХБП, не сопровождается потерей клеток. Данные указывали на то, что ХБП не приводит к гибели сердечных клеток [43].

ХБП может внести свой вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний несколькими патофизиологическими процессами, но они еще не охарактеризованы в полной мере. Функции почек и сердца тесно связаны между собой через несколько распространенных патогенетических механизмов, определяющих развитие 4-типа КРС. Тем не менее, мало известно относительно того, могут ли специфические почечные расстройства, такие как ХБП-МКН, дисфункция эндотелия, задержка жидкости или активация РААС и нейро-эндокринной системы способствовать дисфункции правого желудочка [44-46].

Таким образом, сердечно-сосудистый риск у пациентов с ХБП на любой стадии, а в особенности на C5-C5Д многогранен. Кроме традиционных включает нетрадиционные, специфичные к почкам механизмы. Выяснение этих механизмов могло бы указать на способы уменьшения сердечно-сосудистого риска у лиц с ХБП. Недостаточно изучены функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, в частности эндотелиальная функция у пациентов с последней стадией ХБП и сопутствующими нарушениями минерального обмена, с анемией, и их изменениями на фоне получаемого ЗПТ (гемодиализ или пересадка почки). ХБП характеризуется поражением сосудов с нарушением эндотелиальной функции и повышением жесткости, спадом биоактивности оксида азота и дефицитом витамина D.

Литература:

- Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013 Jul 13;382(9887):158-69. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0. Epub 2013 May 31
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO clinical practice guideline for evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3: 1-163.
- Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В., Фомин В.В. Кардио-ренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер. архив* 2004 76(6):39-46
- Damman K¹, Testani JM². The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015 Jun 14;36(23):1437-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehv010. Epub 2015 Apr 2.
- Morton H. Maxwell, Ernest S. Breed, Irving L. Schwartz. *Renal venous pressure in chronic congestive heart failure*. *J Clin Invest*. 1950;29(3):342-348.
- Шилов Е.М., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек. *Тер.Архив*. 2007;79(6):75-8.
- Heuwood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev*. 2004;9:195-201.
- Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation*. 2004;110:1514-7.
- Braam B, Joles JA, Danishwar AH, Gaillard CA. Cardiorenal syndrome—current understanding and future perspectives. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:48-55.
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31:703-11.
- Kingma JG Jr, Simard D, Rouleau JR. Renocardiac syndromes: physiopathology and treatment stratagems. *Can J Kidney Health Dis*. 2015 Oct 16;2:41.
- Virzi GM, Corradi V, Panagiotou A, Gastaldon F, Cruz DN, deCal M, et al. ADPKD: prototype of cardiorenal syndrome type 4. *Int J Nephrol* 2010;2011:490795.
- Granata A, Clementi A, Virzi GM, Brocca A, de Cal M, Scarfia VR, Zanolli L, Ronco C, Corrao S, Malatino L. Cardiorenal syndrome type 4: From chronic kidney disease to cardiovascular impairment. *Eur J Intern Med*. 2016 May; 30:1-6.
- House AA. Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol*. 2012 Jan; 32(1):40-8.
- Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul; 17(7):2034-47.
- Мухин Н.А., Фомин В.В., Лебедева М.В. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома. *Тер.архив*. 2011;83(6):5-13.
- Мухин Н. А., Глыбочко П. В., Свистунов А. А., Фомин В. В., Киякбаев Г. Г. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. *Тер.архив*. 2016;88(6):4-8.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4; 52(19):1527-39.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium., Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81.
- Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, de Jong P, Gansevoort RT; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium., van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Gansevoort RT, Levey A, El-Nahas M, Eckardt KU, Kasiske BL, Ninomiya T, Chalmers J, Macmahon S, Tonelli M, Hemmelgarn B, Sacks F, Curhan G, Collins AJ, Li S, Chen SC, Hawaii Cohort KP, Lee BJ, Ishani A, Neaton J, Svendsen K, Mann JF, Yusuf S, Teo KK, Gao P, Nelson RG, Knowler WC, Bilo HJ, Joosten H, Kleefstra N, Groenier KH, Auguste P, Veldhuis K, Wang Y, Camarata L, Thomas B, Manley T. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1341-52.

21. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al, for the CKD Prognosis Consortium. 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: 2073–81.
22. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al, for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1341–52.
23. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80: 93–104.
24. De Jong PE, van der Velde M, Gansevoort RT, Zoccali C. Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 616–23.
25. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC database. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 75–83.
26. Калиев Р., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Калиев К. Р., Аверьянова Н. И. Влияние эритропоэтина и его комбинации с гипоксической барокамерной тренировкой на клинико-функциональные проявления при хроническом гломерулонефрите. *Тер.архив.* 2014; 86 (10): 40-6.
27. Pannier B, Guèrin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45: 592–96.
28. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116:85-97.
29. Rofe MT, Levi R, Hertzberg-Bigelman E, Goryainov P, Barashi R, Ben-Shoshan J, Keren G, Entin-Meer M. Cardiac Hypertrophy and Cardiac Cell Death in Chronic Kidney Disease. *Isr Med Assoc J.* 2015 Dec;17(12):744-9.
30. Krane V, Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 6: 1573–79.
31. Bakris GL. Lipid disorders in uremia and dialysis. *Contrib Nephrol* 2012; 178: 100–05.
32. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2186-94.
33. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jun;41(6):1212-8.
34. Toledo C, Thomas G, Schold JD, Arrigain S, Gornik HL, Nally JV, Navaneethan SD. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2015 Aug; 66(2):382-8.
35. Ochodnický P, Henning RH, van Dokkum RP, de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: S151–62.
36. Maisel AS, Katz N, Hillege HL, et al. Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:62-74.
37. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008; 118: 3820–28.
38. Милованов Ю. С., Фомин В. В., Милованова Л. Ю. Трудности коррекции гиперфосфатемии у больных хронической почечной недостаточностью. Место не содержащих кальций фосфорсвязывающих препаратов. *Тер. Архив.* 2016;88(6):95-100.
39. Olgaard K, Lewin E, Silver J. Calcimimetics, vitamin D and ADVANCE in the management of CKD-MBD. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1117-9.
40. MacRae JM, Pandeya S, Humen DP, et al. Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:e17-22.
41. Shastri S, Sarnak MJ. Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:399-417.
42. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 Suppl 3:S112-9.
43. Rofe MT, Levi R, Hertzberg-Bigelman E, Goryainov P, Barashi R, Ben-Shoshan J, Keren G, Entin-Meer M. Cardiac Hypertrophy and Cardiac Cell Death in Chronic Kidney Disease. *Isr Med Assoc J.* 2015 Dec;17(12):744-9.
44. Dini FL, Demmer RT, Simioniu A, Morrone D, Donati F, Guarini G, Orsini E, Caravelli P, Marzilli M, Colombo PC. Right ventricular dysfunction is associated with chronic kidney disease and predicts survival in patients with chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012 Mar; 14(3):287-94.
45. Yang QM, Bao XR. Pulmonary hypertension in patients with stage 1-3 chronic kidney disease. *Genet Mol Res.* 2014 Jul 25;13(3):5695-703.
46. Lai S, Ciccariello M, Dimko M, Galani A, Lucci S, Cianci R, Mariotti A. Cardio-Renal Syndrome Type 4: The Correlation Between Cardiorenal Ultrasound Parameters. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41(5):654-662.

Рецензент: д.м.н., профессор Сабилов И.С.