Ремоделирование почечных артерий — инициатор и мишень кардиоренального континуума

Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Пасечник Д. Г., Асрумян Э. Г.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ростов-на-Дону, Россия

Кардиоренальный синдром (КРС) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, ввиду высоких показателей заболеваемости и смертности по причине патологий сердечно-сосудистой и почечной систем. Важно отметить, что наличие КРС значительно потенцирует риск прогрессирования заболеваний сердца и почек, что усугубляет неблагоприятный прогноз сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Важнейшим этапом КРС является ремоделирование органов и тканей, формирующее необратимость процесса. На сегодняшний день широко освещен вопрос изменения ткани почек с нарушением их основных функций у пациентов, имеющих кардиальную патологию. Роль почечных артерий и их первостепенное значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается недостаточно. В статье представлены основные

сведения, касающиеся ремоделирования почечных артерий и их место в инициализации и прогрессировании КРС, а также демонстрирующие высокую значимость определения изменения их структуры для оценки риска наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, почечные артерии, ремоделирование, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 90–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-90-96>

Поступила 30/06-2014

Принята к публикации 10/10-2014

Renal arteries remodelling — the initiator and target of cardiorenal continuum

Levitskaya T. S., Batyushin M. M., Pasechnik D. G., Asrumian E. G.

SBEI HPE "Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare. Rostov-na-Donu, Russia

Cardiorenal syndrome (CRS) is one of the most important problems in contemporary medicine, due to high values of morbidity and mortality from cardiovascular and renal systems. Hence the presence of CRS significantly potentiates the risk of heart and kidney disease progression. The most important step of CRS is tissues and organs remodeling that leads to irreversibility of changes. At the date the problem of renal tissue changes is well known and covered in relevance to the malfunctioning, for patients with cardiovascular pathology. The role of renal arteries and their first level significance in development and progression of cardiovascular diseases

remains under discussed. The article provides the main data on renal arteries remodeling and their place at the initiation and progression of CRS, as demonstrating a very high significance of the function and structure assessment for risk of the most socially important cardiovascular diseases.

Key words: cardiorenal syndrome, renal arteries, remodeling, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 90–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-90-96>

АБ — атеросклеротическая бляшка, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КРС — кардиоренальный синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Существование взаимного потенцирующего влияния развития и прогрессирования сердечно-сосудистой и почечной патологии, наряду с неуклонным ростом показателей заболеваемости и смертности, послужило поводом к выделению понятия кардиоренального континуума [1, 2]. Фундаментальными составляющими понятия являются наличие единых факторов риска (ФР) кардиальной и ренальной патологии, общность путей формирования и прогрессирования, а также значительное содружественное потенцирование рисков.

Реализация кардиоренального континуума имеет общие законы и пути развития, конечным этапом в котором, непременно, являются хроническая сердечная (ХСН) и/или почечная недостаточность (ХПН), влекущие за собой смерть больного. Важно отметить, что кардиоренальный континуум является классическим примером “порочного круга”, пути прерывания которого являются предметом научно-исследовательского поиска.

Более того, мировые статистические данные позволяют продемонстрировать высокую актуаль-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (918) 89-79-409

e-mail: es.med@mail.ru

[Левицкая Е. С. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2, Батюшин М. М. — д.м.н., профессор, заведующий отделением нефрологической клиники, профессор кафедры внутренних болезней №2, Пасечник Д. Г. — к.м.н., руководитель центральной научно-исследовательской лаборатории, Асрумян Э. Г. — врач-интерн кафедры внутренних болезней №2].

ность изучения взаимосвязи кардиальной и ренальной патологии и необходимости постоянного поиска маркеров неблагоприятного прогноза и адекватных мер лечебного и профилактического воздействий. По данным National Kidney Foundation у пациентов, страдающих хронической болезнью почек в 30 раз выше риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по сравнению с общей популяцией [3-5]. Известно, что кардиальная патология является основной причиной смертности у преддиализных пациентов и больных с наличием терминальной ХПН [6-8].

Важнейшим этапом кардиоренального континуума, свидетельствующим о прогрессировании патологических реакций, является ремоделирование органов и тканей, формирующее необратимость процесса и значительно ухудшающее сердечно-сосудистый и почечный прогнозы. Наличие ССЗ является пусковым фактором в патогенетическом каскаде структурной перестройки ткани почек и, что особенно важно, сосудистой стенки почечных артерий [9, 10].

Артериальная стенка является наиболее уязвимой мишенью при нейрогуморальной гиперактивации, нарушение структуры которой обуславливает формирование стойкого повреждения зависимого органа [11]. Среди причин, приводящих к ремоделированию сосудистой стенки, необходимо выделить механический фактор, возникающий вследствие постоянно повышенного системного артериального давления (АД), фактор нейрогуморальной агрессии, фактор метаболических и токсических изменений.

Анализ влияния артериальной гипертензии (АГ) на сосудистую перестройку особенно актуален, поскольку именно АГ является наиболее распространенным и сильным ФР развития ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН, ХПН, острых нарушений мозгового кровообращения — заболеваний, определяющих неблагоприятную эпидемиологическую обстановку по высоким показателям смертности [12, 13].

Наличие АГ создает условия для высокого риска структурной перестройки почечной артериальной стенки, которая носит вначале адаптивный, а при длительно существующем системном повышении АД — дезадаптивный характер (рисунки 1 и 2) [14, 15].

Показательными в аспекте морфологической эволюции патологического повреждения стенки почечных артерий у больных АГ являются результаты исследования [16]. Когорту пациентов составили больные, страдающие АГ, которым была выполнена пункционная нефробиопсия. Согласно протоколу исследования, все пациенты были разделены на 3 группы, градация которых осуществлялась на основании длительности АГ. На основании

Рис. 1 Гипертрофический тип ремоделирования артерий мышечного типа (аркадная и междольковая) при АГ. Умеренное утолщение интимы и выраженная гипертрофия меди, сужение просвета сосудов. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. •200.

Рис. 2 Декомпенсированная стадия ремоделирования артерии мышечного типа при АГ. Выраженный фиброэластоз интимы с очагами деструкции коллагеновых волокон и миксоматозом. Неравномерная атрофия меди. Выраженное сужение просвета артерии. В окружающей ткани — выраженный гломерулосклероз, тубуло-интерстициальный фиброз и атрофия канальцев и протоков, папиллярная микроаденома. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. •200.

анализа биопсийного материала авторами сделан вывод, что изменения структуры почек происходят уже на самых ранних этапах АГ, т.е. минимальной ее длительности. Исследователи отмечают, что наиболее чувствительными структурами к хроническому повышению уровня системного АД являются компоненты тубулоинтерстициальной ткани. Далее патологической перестройке подвергается сосудистая стенка, с формированием ее стойкого ремоделирования. Более того, накопленный опыт в области изучения различных модификаций кардиоренальных взаимоотношений свидетельствует об иницировании патогенетических процессов в условиях

первичной АГ в артериях мелкого калибра [17]. Характерными проявлениями ремоделирования мелких артерий на ранних этапах АГ являются утолщение и фиброзирование стенок сосудов артериального типа, слабая мезангиальная пролиферация, наличие очагов склерозирования мезангия в осевых участках сосудистого пучка [17]. Важно отметить, что формирование структурной перестройки мелких артерий начинается еще до клинико-лабораторных признаков ремоделирования почечной ткани: протеинурия/альбуминурия, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в условиях персистирующего повышения уровня АД. В связи с этим, возникает вопрос о рациональности выделения стадийности АГ, поскольку ремоделирование структурных частей почечной ткани формируется уже на начальных этапах развития АГ.

Необходимо отметить мультифакторальность патогенетического изменения артериального русла почек при АГ. Существенный вклад вносит механическое повреждение эндотелиальной выстилки артерий “гипертензивным” фактором [18, 19]. Повышение АД создает условия для гемодинамической перегрузки сосудистой стенки почечных артерий, проявляющейся увеличением растяжения и/или напряжения сдвига [20, 21]. Острое повышение уровня системного АД влияет на сосудистую стенку в виде кратковременного увеличения вазомоторного тонуса; наличие хронически высоких значений АД способствует реконструкции сосуда в виде нарушения его геометрии и структуры. Наиболее значимыми изменениями на этапах ремоделирования, влекущих стойкое нарушение функционирования артерии и зависимого органа, являются гипертрофия сосудистой стенки и увеличение площади поперечного сечения за счет комплекса интимамедиа. Главной мишенью структурной перестройки артерий являются эндотелиальные клетки, выполняющие барьерную роль между сосудом и фактором механической агрессии — повышенным системным кровотоком. Формирование эндотелиальной дисфункции является ключевым этапом патогенеза развития и прогрессирования заболеваний как сердечно-сосудистой системы [22], так и почек [23]. В первую очередь наступает дисбаланс регуляции сосудистого тонуса за счет повышенной продукции эндотелием факторов вазоконстрикции и выраженного дефицита вазодилатирующих продуктов, а также опосредованная возникшими изменениями гиперактивация нейрогуморальных систем.

Почечная сосудистая система играет первостепенную, определяющую роль в дальнейшем развитии и выраженности прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы и определении риска вероятных осложнений. Как известно, сосудистое сопротивление почек превосходит аналогичные показатели в других бассейнах перифериче-

ских артерий, и при повышении системного АД почечные сосуды первыми подвергаются агрессии механическим фактором. Нарушение почечного кровотока за счет первоначального адаптивно-приспособительного ремоделирования сосудистой ткани формирует инициирование, в первую очередь, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и других нейрогуморальных систем, ответственных за формирование кардиальных и ренальных повреждений. Более того, важно отметить, что показателем эндотелиальной дисфункции является повышение допустимого количества потери альбумина с мочой [24] — альбуминурия разных стадий в соответствии с Национальными рекомендациями по ведению пациентов с хронической болезнью почек [25]. Определение альбуминурии является “зеркалом” общего сосудистого, но, прежде всего, почечного ремоделирования в ответ на действие этиологического фактора и свидетельствует о высокой вероятности развития острых сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования хронической кардиальной патологии [24, 26, 27]. Персистирующая альбуминурия при уже развившихся сердечно-сосудистых осложнениях указывает на неблагоприятный краткосрочный и отдаленный прогнозы [24, 28].

Важно отметить, что анализ мировых клинических исследований в области изучения зависимости наличия микроальбуминурии и ССЗ демонстрирует обратное традиционному пониманию развитие кардиоренального синдрома (КРС). В 1988г группой американских ученых было проведено исследование, в котором установлено, что у здоровых людей, не страдающих сахарным диабетом, при наличии микроальбуминурии вероятность развития ССЗ достоверно повышается [29]. Также показана достоверная вероятность повышения уровня как систолического, так и диастолического АД. Необходимо также обратить внимание на исследование, которое демонстрирует повышение уровня АД в среднем на 3–4 мм рт.ст. в год при наличии микроальбуминурии по сравнению с 1 мм рт.ст. у здоровых обследованных, не имеющих патологическую экскрецию альбумина с мочой [30]. Представленные сведения позволяют задуматься над первоначальным пусковым механизмом в развитии кардиоренальных взаимоотношений и иницирующем факторе формирования АГ. Почки — инициатор или мишень становления эссенциальной АГ?

С другой стороны, наличие АГ обуславливает хроническую гиперактивацию симпатoadренальной системы. Как известно, вегетативная регуляция физиологических процессов в почках преимущественно симпатическая. В структуру почки входит плотная сеть постганглионарных симпатических нейронов, активация которых связана с высвобождением норэпинефрина, гормона потенцирую-

шего образование ренина в юктагломерулярном аппарате почечной ткани. В физиологических условиях симпатическая стимуляция приводит к выработке ренина, необходимого для регуляции сосудистого тонуса, т.е. обеспечению компенсаторно-приспособительных реакций в ответ на меняющиеся условия внешних и внутренних триггерных факторов, нарушающих гемодинамику и гомеостаз. При высокой симпатической стимуляции происходят патологические изменения в виде задержки натрия и снижения почечного кровотока в виду стойкой вазоконстрикции. Повышенная выработка ренина запускает механизм гиперактивации РААС, имеющей одно из ключевых значений в структурной перестройке сосудистой ткани. Комплексная нейрогуморальная агрессия способствует, в первую очередь, гипертрофии и росту эпителиальных клеток почечной ткани [31] и артериальной стенки [32], приводя к ремоделированию органа и изменению его функции. Показаны изменения, ответственные за структурную перестройку сосудистой стенки в результате хронической АГ — апоптоз, воспаление и фиброз [33]. Впервые в 1998г в экспериментальных исследованиях, проведенных на крысах, нашло подтверждение повышение апоптотических процессов и пролиферации в сосудистой ткани почек при создании спонтанной АГ. Механизм модуляции апоптоза артериальной стенки почек сложен и многогранен. Ключевыми инициаторами запрограммированной гибели клеток являются активные формы кислорода, NO, ангиотензин II и система эндотелина [33]. Анализ патогенетических этапов при АГ включает все потенцирующие факторы апоптоза, а также их влияние на структурную перестройку стенки почечных артерий.

Были получены интересные данные [34], свидетельствующие о ключевой роли почечных артерий в формировании порочного круга кардиоренального континуума. Исследование проводилось на крысах, у которых вызывали спонтанную АГ, с последующей медикаментозной терапией — либо блокаторами РААС, либо антагонистами кальция, либо гидралазином. Морфологическое исследование почечных артерий показало, что только у крыс после регулярного применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента произошло уменьшение показателей гипертрофии эндотелиальных клеток, а также выраженности сужения артериального просвета. Авторы проведенной экспериментальной работы в качестве объяснения полученным данным предположили модель “рено-васкулярного усиления механизма формирования АГ и структурного повреждения почечной ткани”. Высокое системное давление приводит к повреждению артериальной ткани с явлениями ее гипертрофическими изменениями по эуτροφическому типу [35]. Усиление ремоделирования в ответ на продол-

жающуюся провокацию высоким давлением и сосудистым сопротивлением приводит к уменьшению клубочковой перфузии и как следствие — увеличению синтеза ренина и активации РААС [36]. Таким образом, формируется порочный круг с дальнейшим усугублением течения хронической АГ и структурной перестройкой ткани почек. Важно подчеркнуть, что снижение уровня АД достигалось на фоне применения всех препаратов, использующихся в исследовании, что позволяет исключить влияние на полученные результаты коррекции гипертензивной реакции.

Роль почечных сосудов в формировании и поддержании АГ показана и в других исследованиях. Еще в 1984г было установлено повышение почечного сосудистого сопротивления у гипертензивных крыс на этапе “предгипертонии”. Адаптивное ремоделирование афферентных артериол почек при АГ впервые было установлено в экспериментальных исследованиях на гипертензивных и нормотензивных крысах. При сравнении морфологических данных показано уменьшение диаметра афферентной артериолы у крыс с моделированной АГ, по сравнению с крысами без системного повышения АД, при сопоставимых неизменных показателях диаметра эфферентных артериол у обоих типов крыс. Важно обратить внимание, что описанные изменения регистрировались уже на 4 нед. эксперимента, когда уровни АД между сравниваемыми группами крыс не имели достоверных отличий. Длительное время считалось, что ремоделирование почечных артерий играет малую роль в патогенезе развития и поддержания АГ [13].

Мировой клинической практике известен такой метод лечения резистентной АГ, как денервация почечных артерий [37-39], результаты которого являются ярким примером влияния дисфункции сосудистой стенки на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. За счет снижения чрезмерной симпатической активности происходит уменьшение уровня АД и гипертрофии сосудистой стенки [40]. Указанные изменения приводят к снижению выраженности гипертрофии левого желудочка и, что особенно важно, улучшению эндотелиальной функции сосудов. Мета-анализ клинических исследований показал существенное снижение сердечно-сосудистого риска при выполнении денервации почечных артерий на фоне нивелирования симпатической активности, улучшения сосудистых и органных параметров [40, 41].

В настоящее время показано, что изменения в почечных артериях являются наиболее ранними маркерами формирующейся АГ [42] и могут быть использованы, как предикторы АГ у лиц с мультифакториальным окружением ССЗ. Более того, успешная и своевременная блокада РААС, позволяет не только предотвратить ремоделирование

почечных артерий у пациентов с АГ, но и привести к регрессии гипертрофии сосудистой стенки почек [13].

ИБС является социально значимым заболеванием, определяющим высокие показатели смертности и заболеваемости от болезней системы кровообращения во всем мире [43-45]. Наличие почечной дисфункции значительно усугубляет тяжесть течения хронической ишемии миокарда и сердечно-сосудистый прогноз [46]. Реализация кардиоренального континуума у пациентов с ИБС и нарушением функции почек носит катастрофический характер в ухудшении эпидемиологической обстановки. Важно отметить, что факториальный статус вероятности развития атеросклеротического процесса одинаков как для коронарных, так и для почечных артерий. Не редкой находкой при визуализирующих методах исследования является одновременное существование атеросклероза коронарных сосудов и артерий почек. Более того, по результатам крупномасштабных, клинических исследований бессимптомный стеноз почечных артерий был выявлен у 15% пациентов с наличием ИБС [47]. Известно, что ИБС является сильным предиктором развития атеросклеротического процесса в почечных артериях [47]. Интересными являются данные проведенного клинического исследования, отчетливо демонстрирующие единство этиопатогенеза атеросклеротического процесса в коронарных и почечных артериях, а также потенцирующее влияние на прогрессирование заболеваний при дополнительном наличии кардиального ФР. По результатам исследования показана высокая распространенность бессимптомного атеросклероза почечных артерий у пациентов ИБС, составляющая 19,5% [47]. В то же время, наличие АГ увеличивало риск сосудистого стеноза почек более чем в 2 раза (46,2%) [47]. В связи с этим, определение на ранних этапах изменения структуры почечных артерий при наличии хронической ишемии миокарда, с последующим обоснованным назначением адекватной патогенетической медикаментозной терапии в виде блокаторов РААС и гиполипидемических препаратов является эффективными мерами профилактики формирования КРС, а, следовательно, успешными методами предотвращения прогрессирования коронарного атеросклероза и улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Более того, выявление ремоделирования стенок почечных артерий, позволяет выделить когорту пациентов, нуждающихся в более агрессивном профилактическом вмешательстве для снижения риска развития и прогрессирования кардиальной патологии.

Центральное место в патогенезе развития и прогрессирования атеросклеротического процесса занимают функциональные и морфологические изменения артериальной стенки, включающие в себя, в первую очередь, эндотелиальную дисфункцию,

гипертрофию сосудистой стенки и образование атеросклеротической бляшки (АБ). Доказанным фактом является признание эндотелия как ключевого регулятора сосудистого гомеостаза, позволяющего выполнять не только барьерную функцию, но и выступать в качестве преобразователя сигнала влияния факторов сердечно-сосудистого и почечного риска, который в конечном этапе модифицирует стенку сосуда [48].

Важно также подчеркнуть, что значительное усугубление реализации КРС происходит при прогрессировании атеросклероза почечных артерий. Снижение притока крови к почке активирует многочисленные пути гемодинамических сосудистых эффектов и тканевых повреждений, приводящих к ремоделированию не только почек, но и других органов-мишеней [49]. Формирование нефросклероза почки при постоянном недостатке поступления крови к органу обеспечивает нарушение всех почечных функций, что неблагоприятно сказывается не только на почечном прогнозе, но и в значительной мере повышает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений.

Проведенными исследованиями установлено, что в условиях роста АБ в коронарной артерии (КА), происходит адаптивное положительное ремоделирование сосуда, необходимое для увеличения просвета стенозированной артерии сердца, позволяющее компенсировать адекватный коронарный кровоток. Важно отметить, что инициация процессов, приводящих к адаптивному расширению артериального сосудистого русла миокарда, начинается при сужении просвета на >40%. Несмотря на физиологические различия почечных и коронарных артерий, а также более интенсивный почечный кровоток, процессы ремоделирования ткани артерий почек имеют сходный патогенетический каскад.

В 2009г ученым клиники Майо удалось продемонстрировать высоко достоверную зависимость изменения почечного артериального русла от наличия в нем АБ [50]. В исследование были включены пациенты с атеросклеротическим поражением почечных артерий, а также со стенозом ствола левой КА. Всем пациентам выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование с последующим использованием метода виртуальной гистологии и определением индекса ремоделирования. Целью исследования также являлось изучение выраженности изменения сосудистой ткани в зависимости от состава АБ. Установлено 4 типа атеросклеротических поражений почечных артерий и КА, в зависимости от преобладающего компонента — фиброзная ткань, фиброзно-жировая ткань, с повышенной плотностью кальция, некротическими изменениями. Интересными явились выводы исследования, демонстрирующие более выраженное адаптивное ремоделирование сосудистой стенки как почечных артерий, так и КА при величине АБ $\leq 40\%$ с высокой достоверностью полученных дан-

ных ($p < 0,001$). Показано, что при сужении сосудистого русла $\leq 40\%$ интенсивность ремоделирования сосудистой стенки выше по сравнению с более выраженным стенозированием артерий. Установлено, что важнейшим фактором сосудистого ремоделирования почек являлось наличие АБ с повышенной плотностью кальция, тогда как для артерий сердца наиболее потенцирующим фактором установлено некротические изменения в АБ.

Авторы исследования особенно обратили внимание, что распределение по частоте распространения основного компонента АБ и ответ артериального русла у пациентов с атеросклеротическим поражением почечных артерий были во многом сходны с аналогичными показателями больных ИБС и наличием атеросклероза в левой КА. Данный вывод укладывается в концепцию КРС и единых механизмов атеросклеротического прогрессирования и диффузного поражения артериальных бассейнов различной локализации.

Механизм влияния различных компонентов АБ на потенцирование сосудистого ремоделирования в почечной артерии и КА до конца неизвестен. Установлено, что компенсаторное расширение сосуда является частью адаптивного ремоделирования, регулирующего кровоток органа. Поскольку почечный кровоток интенсивней коронарного, то усиление гемодинамического удара на стенку сосуда, возникающего как следствие необходимости адекватного обеспечения метаболических процессов в почках, увеличивает высвобождение кальция, накапливающегося в последующем в АБ. Возможно, описанный механизм может являться объяснением формирования адаптивного ремоделирования почечного сосуда в условиях существования АБ с повышенным содержанием кальция [50].

Большой интерес к проблеме кардиоренального континуума диктует необходимость постоянного поиска механизмов воздействия на профилактику и коррекцию этого состояния. Наиболее эффективными мерами в диагностике и лечении любого заболевания является воздействие на начальные этапы развития и прогрессирования патологии. В контексте кардиоренального континуума инициирующим фактором патогенетического каскада заболеваний сердца и почек является повреждение и ремоделирование сосудистой стенки. Именно нарушение функции и тканевая перестройка стенки артериального русла приводит к стойким необратимым изменениям в зависимых органах, определяя неблагоприятный сердечно-сосудистый и почечный прогнозы. Знание этиопатогенетических механизмов формирования кардиоренального континуума и своевременная коррекция возникающих изменений сосудистой функции позволит прервать порочный круг развития и прогрессирования заболеваний еще на ранних этапах

их становления, тем самым избежать стойкого ремоделирования зависимых органов, и существенно улучшить прогноз.

Важно также подчеркнуть, что артериальная стенка должна рассматриваться не только как причина развития патологии органов и систем, но и как мишень для многих факторов агрессии внешнего или внутреннего характера. В связи с этим, только комплексный подход с учетом коррекции мультифакториального влияния развития кардиальной и ренальной патологии, а также эффективное воздействие на начальные звенья патогенеза позволят добиться успеха в первичной профилактике формирования стойких, инвалидизирующих изменений сердца и почек.

С учетом высокой актуальности снижения показателей заболеваемости и смертности от ССЗ, предложен алгоритм выявления и углубленного обследования пациентов с КРС.

Алгоритм выявления и углубленного обследования пациентов с КРС:

- Поскольку наличие признаков ремоделирования почечных артерий ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, необходим мониторинг выраженности структурной перестройки артериальной стенки почек у каждого больного ССЗ, для возможности индивидуальной стратификации сердечно-сосудистого риска и определения интенсивности модифицирующей КРС терапии.

- У пациентов с наличием большого количества ФР (>3) и отсутствием доказанной кардиальной патологии, в качестве первичной профилактики ССЗ необходимо выявление ремоделирования стенок почечных артерий, с учетом показателей почечной функции. При расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73м² и/или альбуминурии >30 мг/г — ультразвуковые исследования почечных артерий. При наличии признаков ремоделирования почечных артерий — медикаментозная терапия КРС, согласно рекомендациям РКО, НОНР (“Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции”, 2013). Отсутствие признаков структурной перестройки артериальной стенки почек — контроль расчетной СКФ и альбуминурии через 3 мес.

Поскольку имеющийся мировой опыт свидетельствует о нередко предшествующим клинико-лабораторным проявлениям кардиальной патологии ремоделировании почечных артерий, было бы рационально выявлять изменение структуры стенок почечных артерий еще до манифестации заболевания сердца. Данный подход позволил бы практическому врачу принять меры по первичной профилактике ССЗ, в виде замедления этапов прогрессирования КРС, а, следовательно, снижения показателей заболеваемости и смертности по наиболее социально значимым хроническим неинфекционным заболеваниям.

Литература

- Ronco C, Costanzo MR, Bellomo R, et al. Cardiorenal Syndromes: Definition and Classification. *Contrib Nephrol Basel* 2010; 164: 33-8.
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal Syndrome. *JACC* 2008; 52: 1527-39.
- National Kidney Foundation, 2010. Insights and Implications in Chronic Kidney Disease. 23 p.
- Koivuviita N. Vascular function in chronic kidney disease and in renovascular disease. 2011; 100 p.
- Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International advance online publication* 2011; doi:10.1038/ki.2011.223.
- Franczyk-Skóra B, Gluba A, Banach M, et al. Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrology* 2012; 13: 162.
- Park SH, Sternvinkel P, Lindholm B. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012; 22(1): 120-7.
- Zhang K, Wang J, Zhang H, et al. Mechanisms of epoxyeicosatrienoic acids to improve cardiac remodeling in chronic renal failure disease. *Eur J Pharmacol* 2013; 15: 701(1-3): 33-9.
- Kochueva MM, Shalimova AS, Prosenko KO. Risk factors and basic mechanisms of development of chronic heart failure at chronic kidney disease. *Family medicine* 2013; 6/2: 65-7.
- Heras MM, Castillo NR, Navarro González JF. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Renal and Cardiovascular Disease and the Effects of its Pharmacological Blockade. *J Diabetes Metab* 2012; 3: 1. doi:10.4172/2155-6156.1000171
- Foëx P, Sear JW. Hypertension: pathophysiology and treatment. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2004; 4(3): 71-5.
- Risler NR, Cruzado MC, Miatello RM. Vascular Remodeling in Experimental Hypertension. *TheScientificWorld J* 2005; 5: 959-71.
- Sasamura H, Hayashi K, Ishiguro K, et al. Prevention and regression of hypertension: role of renal microvascular protection. *Hypertension Research* 2009; 32: 658-64.
- Reddy HK, Koshy SK, Wasson S, et al. Adaptive-outward and maladaptive-inward arterial remodeling measured by intravascular ultrasound in hyperhomocysteinemia and diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11(1): 65-76.
- Feldner A, Otto H, Rewerk S, et al. Experimental hypertension triggers varicosis-like maladaptive venous remodeling through activator protein-1. *The FASEB Journal article* fj.11-185975. 2011. Published online.
- Macionis AJe, Batjushin MM, Povilaitite PJe, et al. Morphological analysis of pathological changes in the kidneys depending on the duration of hypertension. *Nephrology* 2007;3(11): 53-6. Russian (Мационис А.Э., Батушин М.М., Повилайтите П.Э. и др. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии. *Нефрология* 2007; 3(11): 53-6).
- Litvinov AS, Batjushin MM, Galushkin AA, et al. Genetically determined changes in the regulation of renal hemodynamics in patients with primary hypertension. *J of Basic Medicine and Biology* 2012; 1: 30-4. Russian (Литвинов А.С., Батушин М.М., Галушкин А.А. и др. Генетически обусловленные изменения регуляции почечной гемодинамики у пациентов с первичной артериальной гипертензией. *Ж. фундаментальной медицины и биологии* 2012; 1: 30-4).
- Dharmashankar K, Wdiansky ME. Vascular Endothelial Function and Hypertension: Insights and Directions. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12(6): 448-55.
- Anwar MA, Shalhoub J, Lin CS, et al. The effect of pressure-induced mechanical stretch on vascular wall differential gene expression. *J Vasc Res* 2012; 49(6): 463-78.
- Sarnak MJ, Levey AS, Anton C. Schoolworth Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
- London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1713-24.
- Lerman A, Zeher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363-8.
- Fliser D, Wieck A, Suleymanlar G, et al. The dysfunctional endothelium in CKD and in cardiovascular disease: mapping the origin(s) of cardiovascular problems in CKD and of kidney disease in cardiovascular conditions for a research agenda. *Kidney International Supplements* 2011; 1: 6-9.
- Muhin NA, Arutjunov GP, Fomin VV. Albuminuria — a marker of kidney damage and the risk of cardiovascular complications. *Clinical Nephrology* 2009; 1: 5-10. Russian (Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбуминурия — маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клиническая нефрология* 2009; 1: 5-10).
- National recommendations. Chronic kidney disease: the main provisions, the definition, diagnosis, skining approaches to prevention and treatment. *Clinical Nephrology* 2012; 4: 4-26. Russian (Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг; подходы к профилактике и лечению. *Клиническая нефрология* 2012;4:4-26).
- Batjushin MM, Levickaja ES, Savitsko AA, et al. Analysis of renal risk factors and parameters of coronary plaque in patients with coronary artery disease who underwent different types of surgical myocardial revascularization. *Heart* 2011; 3(59). — V.10: 141-5. Russian (Батушин М.М., Левицкая Е.С., Савицко А.А. и др. Анализ почечных факторов риска и параметров коронарной бляшки у пациентов с ИБС, подвергшихся разным видам хирургической реваскуляризации миокарда. *Сердце* 2011; 3(59). — Т.10: 141-5).
- Levickaja ES, Batjushin MM, Terent'ev VP, et al. Impact assessment of renal risk factors and parameters of coronary atherosclerotic plaque on the likelihood of recurrence of angina in patients undergoing myocardial revascularization. *Clinical Nephrology* 2012; 3: 30-3. Russian (Левицкая Е.С., Батушин М.М., Терентьев В.П. и др. Оценка влияния почечных факторов риска и параметров коронарной атеросклеротической бляшки на вероятность развития рецидива стенокардии у больных, подвергшихся реваскуляризации миокарда. *Клиническая нефрология* 2012; 3: 30-3).
- Muhin NA, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Microalbuminuria — integral marker cardiorenal relationship with hypertension. *Consilium Medicum* 2007; 5(09). Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Микроальбуминурия — интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертензии. *Consilium Medicum* 2007; 5(09).
- Yudkin JS, Forrest RD, Jackson C. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non diabetic subjects. *Lancet* 1988; 2: 530-3.
- Mogensen CE. Systemic blood pressure and glomerular leakage with particular reference to diabetes and hypertension. *J Intern Med* 1994; 235(4): 297-316.
- Dickhout JG, Carlisle RE, Austin RC. Interrelationship Between Cardiac Hypertrophy, Heart Failure, and Chronic Kidney Disease. *Circulation Research* 2011; 108: 629-42.
- Wu X, Scholey JW, Sonnenberg H, et al. Renal vascular morphology and haemodynamics in Dahl salt-sensitive rats on high salt-low potassium diet: neural and genetic influences. *J Hypertens* 2000; 18: 783-93.
- Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular Remodeling in Hypertension. Roles of Apoptosis, Inflammation, and Fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 581-7.
- Ishiguro K, Sasamura H, Sakamaki Y, et al. Developmental activity of the renin-angiotensin system during the 'critical period' modulates later L-NAME-induced hypertension and renal injury. *Hypertens Res* 2007; 30: 63-75.
- Kovaleva ON, Demidenko AV. Diagnostic value of determination of intima-media complex to assess remodeling and atherosclerotic vascular disease [electronic resource]. <http://angio.health-ua.com/article/194.html> Russian (Ковалева О.Н., Демиденко А.В. Диагностическое значение определения комплекса интима-медиа для оценки особенностей ремоделирования и атеросклеротического поражения сосудов [Электронный ресурс]. <http://angio.health-ua.com/article/194.html>).
- Kostjukovich OI. Hypertension and Kidney together forever? Is it possible to break the vicious circle? *Russian Medical J* 2010; 18(22): 1332-7. Russian (Костокевич О.И. Артериальная гипертензия и почки: вместе навеки? Можно ли разорвать порочный круг? *Русский медицинский журнал* 2010; 18(22): 1332-7).
- Thomas G, Shishehbor MH, Bravo EL, et al. Renal denervation to treat resistant hypertension: Guarded optimism. *Cleveland Clinic J Med* 2012; 79: 7501-10.
- Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension. *Circulation* 2012; 126: 2976-82.
- Batjushin MM, Borshhev PM, Levickaja ES, et al. Refractory arterial hypertension. Rostov-on-Don 2010; 174 p. Russian (Батушин М.М., Боршев П.М., Левицкая Е.С. и др. Рефрактерные артериальные гипертензии. Ростов-на-Дону 2010; 174 с).
- Maraj S, Patel R, Oliveros R, et al. Potential Cardiometabolic Benefits of Renal Artery Denervation in Diabetics. *Diabetes Metabolism* 2012; 3: 1-7.
- Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364: 2021-9.
- Plante GE. Predisease biological markers: early diagnosis and prevention of arterial hypertension. *Metabolism* 2008; 57(2): S36-9.
- Shal'nova SA, Kalina AM, Deev AD, et al. Russian expert system ORISKON — Assessing the risk of major non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(4): 51-5. Russian (Шальнова С.А., Калинина А.М., Деев А.Д. и др. Российская экспертная система ОРИСКОН — Оценка РИСКа Основных Неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(4): 51-5).
- Shal'nova SA, Konradi AO, Karpov JuA, et al. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation involved in the study, "Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia". *Russian Journal of Cardiology* 2012; 5(97): 6-11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". *Российский кардиологический журнал* 2012; 5(97): 6-11).
- Cai H, Dai H, Hu Y, et al. Pharmacist care and the management of coronary heart disease: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Health Services Research*. 2013; 13: 461. <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/13/461>.
- Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE, et al. Cardiovascular Involvement in General Medical Conditions. *Circulation* 2007; 116: 85-97.
- Zandparsa A, Habashizadeh M, Farsani EM, et al. Relationship between Renal Artery Stenosis and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Coronary Atherosclerotic Disease. *Int Cardiovasc Res J* 2012; 6(3): 84-7.
- Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction Circulation 2007;115:1285-95.
- Piecha G, Wieck A, Januszewicz A. Epidemiology and optimal management in patients with renal artery stenosis. *J Nephrol* 2012;25(6):872-8.
- Kataoka T, Mathew V, Lerman A. Association of Plaque Composition and Vessel Remodeling in Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(3): 327-38.