

Концепция кардиоренальных и метаболических соотношений в современной профилактической кардиологии

Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Cardio-reno-metabolic interaction concept in modern preventive cardiology

Zh.D. Kobalava, V.S. Moiseev

Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

Кардиоренальные взаимодействия в последние годы привлекают все большее внимание. Это связано, с одной стороны, со значительным ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и почечной патологии, частого сочетания нарушений функций сердца и почек, утяжеляющего прогноз, повышающего риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в десятки раз и приводящего к ускорению темпа прогрессирования как сердечной, так и почечной недостаточности. С другой стороны, причинами поражения почек в последние годы все чаще являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет 2 типа (СД-2); заметную роль играют также распространенный атеросклероз и ожирение, т. е. заболевания, частота которых в последние десятилетия резко возросла, особенно в развитых странах, охватив не менее 40 % населения. Наличие признаков поражения почек у пациентов с ССЗ, метаболическим синдромом (МС) и СД, с метаболическими нарушениями: дислипидемия (ДЛП), дисгликемия, гиперурикемия, гиперинсулинемия (ГИ) и инсулинорезистентность (ИР), в свою очередь, повышает риск развития осложнений и ухудшает прогноз.

В настоящее время во всех развитых странах отмечается неуклонный рост количества больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), что можно объяснить, прежде всего, достижениями медицины XX века в лечении инфекционных и неинфекционных заболеваний и увеличением продолжительности жизни. И, хотя количество больных с ТХПН в популяции невелико, применение заместительной почечной терапии у данной категории больных рассматривают как значимую социально-экономическую проблему даже в экономически развитых странах.

Однако в последние годы все больший интерес

среди кардиологов, нефрологов и врачей других специальностей вызывают более ранние, потенциально курабельные стадии нефропатий, поскольку даже незначительное снижение функциональной способности почек ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском независимо от других факторов риска (ФР).

Распространенность хронических нефропатий в последние десятилетия увеличивается во всем мире, приобретая характер эпидемии. По данным различных популяционных регистров и исследований: NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III), Okinawa Study, PREVENT IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial), Swiss SAPALDIA study (Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults) и др., распространенность почечной патологии в США, Европе и Японии составляет 10–13 %, достигая в группах высокого риска 20 %. Увеличение количества больных с почечной патологией различного генеза и рост ССЗ и смертности в этой популяции, а также необходимость раннего выявления почечной дисфункции с целью адекватного лечения и профилактики тяжелых осложнений и развития ТХПН стало причиной появления в 2002г предложенного National Kidney Foundation (США) “над-нефрологического” понятия “хроническая болезнь почек” (ХБП). Оно включало в себя любые признаки поражения почек, которые персистируют в течение 3-х и более месяцев. Маркерами ХБП служат альбуминурия и скорость клубочковой фильтрации (СКФ); величина последней используется для разграничения стадий заболевания и в качестве прогностического фактора. Микроальбуминурия (МАУ), протеинурия и снижение СКФ < 60 мл/мин являются также и независимыми ФР развития ССЗ, в связи с чем пациентов с патологией почек относят

к группе максимального риска. По данным исследования NIPPON DATA90 (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged (Baseline data surveyed in 1990)), риск сердечно-сосудистой смерти для жителей Японии, не имевших ранее ССЗ, возрастает обратно пропорционально уровню СКФ, и при СКФ < 30 мл/мин в 5,5 раза превышает таковой при сохранной функции почек.

Вероятность развития почечной дисфункции у больных ССЗ значительно выше, чем в популяции. По данным регистра NHANES III, сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности развития ХБП со снижением СКФ < 60 мл/мин в 3,7 раза большей, чем при сохранной функции почек. Даже у пациентов с артериальным давлением (АД) в пределах 130–139/85–89 мм рт. ст. (повышенное нормальное) вероятность появления МАУ увеличивается в 2,13 раза в сравнении с пациентами с нормальными значениями АД. В исследовании PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale Study) у пациентов с эссенциальной АГ без каких-либо ССО, умеренное снижение СКФ удваивает риск кардиальной смерти, что сравнимо с риском, к которому приводит увеличение диастолического АД на 10–20 мм рт.ст. или повышение уровня липопротеидов низкой плотности на 40 мг/дл. АГ — давно известная и частая причина развития ХБП, гипертоническое повреждение почек реализуется через механизм гиперfiltrации и внутриклубочковой гипертензии с повреждением базальной мембраны и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), развитием эндотелиальной дисфункции, МАУ, протеинурии и гипертонического нефросклероза, прогрессирование которого значительно ускоряется в присутствии различных обменных нарушений.

Почечная дисфункция ассоциируется с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда (ИМ), фибриллитической терапии, чрескожном вмешательстве на коронарных артериях и аортокоронарном шунтировании. При сердечной недостаточности (СН) уровень летальности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) или функциональный класс СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Кардиоренальные взаимоотношения в условиях физиологической нормы были представлены Guyton A. 1990 в виде гемодинамической модели, в которой почками осуществляется контроль объема экстрацеллюлярной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, в то время как сердце контролирует системную гемодинамику.

Центральным звеном этой модели является РААС, эндотелий-зависимые факторы и их антагонисты — натирийуретические пептиды и каллекреин-кининовая система. При поражении одного из органов вследствие активации РААС и симпатической нервной системы (СНС), развития дисфункции эндотелия и хронического системного воспаления образуется порочный круг — патофизиологическое состояние, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункций приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности. Этот процесс получил название кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром. Высокая значимость этого синдрома в современной медицине подтверждается созданием национальным Институтом Сердца, Легких и Крови (США) рабочей группы (Working Group on Cardio-Renal Connections in Heart Failure by the National Heart, Lung and Blood) по кардиоренальным взаимодействиям при СН в августе 2004г.

Тесная связь кардиоренальных взаимодействий и обменных нарушений, общность ФР и патофизиологических механизмов развития, подходов к первичной и вторичной профилактике, позволяет ввести в обиход еще одно “надзологическое” понятие — “кардиоренометаболический континуум”.

Основываясь на результатах многочисленных популяционных исследований, можно с уверенностью говорить о ведущей роли обменных нарушений в сочетании с АГ в формировании постоянно увеличивающейся популяции больных ССЗ и ХБП.

ДЛП, являясь признанным ФР сердечно-сосудистых событий, вызывает также повреждение почечной паренхимы и сосудов, способствует прогрессированию ХБП, воздействуя, прежде всего, на эндотелий почечных клубочков с образованием липопротеиновой гломерулопатии.

Гиперурикемия в настоящее время не является ни ФР ССО, ни компонентом МС, однако сохраняет свое значение как маркер риска АГ, ДЛП, снижения СКФ, избыточного применения диуретиков в популяции. Концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови достоверно коррелирует со степенью выраженности абдоминального ожирения и триглицеридемией, а у пациентов с АГ и гиперурикемией чаще отмечается гипертрофия миокарда ЛЖ. Одновременно определяется сильная независимая связь содержания МК с риском развития ССЗ у женщин в сравнении с мужчинами, у представителей негроидной расы в сравнении с европеоидной, а также у больных АГ или застойной СН в сравнении с общей популяцией. Гиперурикемия является одним из наиболее распространенных ФР ХБП. Повреждающее действие повышенных уровней МК связано, по-видимому,

с инициацией эндотелиальной дисфункции и хронического системного воспаления, замедлением окислительного метаболизма, адгезией тромбоцитов, нарушением реологии крови и агрегации.

МС, распространенность которого в популяции составляет > 24 %, повышает риск развития ХБП в 2,6 раза, однако, и каждая из его составляющих ассоциируется с повышенным риском развития альбуминурии и снижения СКФ; сочетание трех компонентов увеличивает риск более чем в 3 раза, а пяти — почти в 6 раз. Патогенетической основой развития сочетанного повреждения ССС и почек при МС служат ИР и ГИ, активация СНС и РААС, гиперурикемия и развитие эндотелиальной дисфункции, что приводит к стойкой вазоконстрикции и усилению тромбогенеза.

Ожирение и, прежде всего, абдоминальное, как наиболее часто встречающаяся составляющая МС, предрасполагает к появлению других кардиальных ФР и обменных нарушений. Риск развития АГ, гипергликемии и ДЛП возрастает в 1,2–3,2 раза при ожирении, а риск развития СД 2 типа (СД-2) повышается с увеличением окружности талии в 2,7–12 раз в сравнении с обследованными группами, для которых характерны нормальные антропометрические параметры. В тоже время ожирение приводит к росту вероятности развития ХБП и ТХПН в 1,45–2,3 раза в сравнении с лицами с нормальной массой тела (МТ), что связано с развитием относительной олигонефронии при ожирении. При этом абдоминальный тип особо неблагоприятен в плане развития ассоциированной с ожирением нефропатии, сохраняя свое прогностическое значение даже при нормальных значениях индекса МТ (ИМТ) — NHANES III, Health Professionals Follow-Up Study. Ожирение, в т.ч. и его андронидный тип, ассоциируется с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), острого ИМ, хронической СН (ХСН), которая чаще всего является причиной смерти таких пациентов. Патогенетические механизмы поражения органов-мишеней при ожирении реализуются через воздействие адипокинов и, прежде всего, лептина на миокард, сосудистую стенку и почечную ткань с развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции.

Нарушения углеводного обмена тесно связаны с развитием как ССЗ, так и почечной дисфункции, что обусловлено сочетанием гипергликемии с другими изменениями обмена и АГ. Нарушается функция эндотелия, происходит экспрессия молекул адгезии и усиление агрегации тромбоцитов, развиваются окислительный стресс и системное воспаление, пролиферация гладкомышечных клеток и внутриклубочковая гипертензия, вследствие дилатации приносящей артериолы клубочка под действием избытка глюкозы, глюкагона, а также простагличина и оксида азота. Одновременно происходит процесс неферментного гликозилирования белков

сосудистой стенки, что приводит к ее утолщению, деформации, потере эластичности и повышению проницаемости.

Сочетание СД-2 и АГ повышает риск развития ССО, ИБС, СН, церебральных осложнений и заболеваний периферических сосудов, диабетической нефропатии и ретинопатии, снижения функции почек, которое наиболее выражено при наличии МАУ и протеинурии. Неуклонный рост популяции больных СД-2 во всем мире, недостаточный в большинстве случаев контроль АГ и компенсации СД-2, делает диабетическую нефропатию второй по частоте причиной развития ТХПН.

По данным исследования APCSC (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration), риск развития какого-либо сердечно-сосудистого события в 2–4 раза выше среди диабетиков в сравнении с пациентами, не страдающими СД-2; сердечно-сосудистая летальность среди них значительно выше; АГ встречается в 3 раза чаще, чем у пациентов-недиабетиков и является дополнительным ФР развития атеросклероза и ССЗ. Сочетание СД-2 и АГ повышает риск развития ИБС в 2–4 раза, инсульта — в 2–3 раза, полной потери зрения — в 10–25 раз, уремии — в 15–20 раз и гангрены нижних конечностей — в 20 раз в сравнении с пациентами без АГ. При неконтролируемой АГ (систолическое АД > 140 мм рт.ст.), функция почек прогрессивно ухудшается, снижение СКФ может достигать 13 % в год.

Роль СД-2 и связанной с ним ХБП, как факторов кардиального риска, можно оценить по результатам анализа 5 % выборки из регистра US Medicare (США): частота сердечно-сосудистых событий на 100 человеколет среди пациентов без СД и ХБП составила 14,1, при наличии ХБП — 35,7, а при сочетании ХБП и СД — 49 случаев. При застойной ХСН частота событий возрастает еще более драматически — с 8,6 до 30,7 при наличии ХБП и до 52,3 случаев на 100 человеколет в случае сочетания ХБП и СД.

Понимание общности патфизиологических механизмов развития различных по своим клиническим проявлениям заболеваний, входящих в понятие “кардиоренометаболический континуум”, позволяет современной медицине выстроить эффективную систему “защиты” на пути развития неинфекционных пандемий современного мира, к которым с полным правом можно отнести заболевания сердечно-сосудистой системы, СД-2, ожирение и ХБП. Основой профилактической направленности современной медицины должно стать раннее выявление этих патологий в группах высокого риска, используя в качестве маркеров ИМТ и объем талии, МАУ, уровень холестерина, глюкозы, МК, креатинина с расчетом СКФ. Многочисленные масштабные клинические исследования последних десятилетий позволили разработать принципы кардио- и нефропротективной

стратегии. Исследования: AIPRI (ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study), REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation) показали, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при длительном приеме предотвращают и уменьшают МАУ и протеинурию, а также замедляют прогрессирование ХПН и снижают риск развития ССО как у пациентов с СД-2, так и без него. В исследованиях: CALM (Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria study), CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), ELITE (Evaluation of Losartan In The Elderly), IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), COOPERATE (Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in Non-Diabetic Renal Disease) подтвердились предположения о том, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) также обладают нефро- и кардиопротективными свойствами, а совместное применение препаратов этих двух групп оказалось еще более эффективным. ИАПФ и БРА обладают способностью предупреждать развитие СД, что особо актуально в контексте “кардиоренометаболического континуума”. Препараты других групп и, прежде всего, антагонисты кальция, обладают менее выраженными протективными свойствами: ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study), PREVENT IT (Prevention of

Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial), VVANNT (Verapamil versus amlodipine in proteinuric non-diabetic nephropathies treated with trandolapril), STAR (Stent placement and blood pressure and lipid lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery), и более эффективны в комбинации с вышеназванными группами, оказывая преимущественно антигипертензивное действие. Не вызывает сомнения и необходимость коррекции ДЛП с использованием липид-снижающих препаратов различных групп – ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), а также гипергликемии при СД-2, хотя целесообразность и прогностическая ценность жесткого контроля глюкозы с неизбежными эпизодами гипогликемии в настоящее время вызывает некоторые сомнения.

Таким образом, понятие “кардиоренометаболический континуум” позволяет объединить практически все группы повышенного риска развития ССЗ и неиммунных почечных заболеваний – АГ, ИБС, ХСН, распространенный атеросклероз и ишемическую болезнь почек, МС, ожирение и ДЛП, СД-2, диабетическую и уратную нефропатию – на основе общих ФР развития и патофизиологических механизмов формирования этих состояний, а также сходных особенностей клинического течения, осложняющегося развитием сердечно-сосудистой и почечной патологий. Именно у этой многомиллионной категории больных коррекция образа жизни, гемодинамических повреждающих факторов (системная АГ и внутриклубочковая гипертензия) и обменных нарушений (ДЛП, гипергликемия, гиперурикемия и др.) может привести к значимому продлению и улучшению качества жизни, снижению риска ССО и смерти, а также торможению прогрессирующего ухудшения функции почек.

Поступила 06/05–2008