

Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде*, М.А. Ефремовцева, В.С. Моисеев

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Cardio-renal interrelation: modern view

Zh.D. Kobalava, S.V. Villewalde*, M.A. Efremovtseva, V.S. Moiseev

Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

Представлены определение и классификация кардиоренального синдрома (КРС) — патологического процесса, развивающегося в сердце или почках, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа приводит к острой или хронической недостаточности другого. Обсуждаются патофизиологические механизмы, подходы к диагностике и лечению каждого из клинических вариантов КРС.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, кардиоренальные отношения, нефропротекция.

The paper discusses the definition and classification of cardio-renal syndrome (CRS) — a pathological process in heart or kidneys, characterised by acute or chronic dysfunction of one organ which results in acute or chronic failure of the other organ. The pathophysiological mechanisms, diagnostics, and treatment are described for each clinical variant of CRS.

Key words: Cardio-renal syndrome, cardio-renal interrelation, nephroprotection.

Кардиоренальные взаимодействия в последние годы привлекают все большее внимание, что связано со значительным ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и почечной патологии, частым сочетанием нарушения функции сердца и почек [1-3]. Первичные нарушения одного органа часто приводят к вторичной дисфункции или повреждению другого, ухудшая прогноз и приводя к ускорению прогрессирования как сердечной (СН), так и почечной недостаточности (ПН). Эти взаимодействия создают патофизиологическую основу для такой нозологической формы, как кардиоренальный синдром (КРС) [4,5]. Отсутствие точного определения и согласованных представлений о клинических проявлениях, патофизиологических механизмах КРС создает трудности для своевременной диагностики и лечения этого синдрома.

Чаще всего под КРС понимают нарушение функции неизменной почки в связи с наличием кардиальной патологии, при этом подразумевается, что при адекватной сердечной деятельности та же почка функционировала бы нормально [6]. В насто-

ящее время эта концепция пересматривается, и на Всемирном конгрессе нефрологов 2007 была представлена классификация КРС [7]. Согласно предложенному определению, КРС — патофизиологическое расстройство функций сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Таким образом, КРС включает в себя различные острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почки.

Кардиоренальные взаимоотношения в условиях физиологической нормы были представлены Guyton A. 1990 в виде гемодинамической модели, в которой почками осуществляется контроль объема внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, в то время как сердце контролирует системную гемодинамику. Центральным звеном этой модели является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), эндотелий-зависимые факторы и их антагонисты — натрийуретические пептиды (НУП) и каллекреин-кининовая система. При поражении одного

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: villevaldes@mail.ru
Тел.: 8 (916) 180 03 84

[Кобалава Ж.Д. — зав.кафедрой кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР и зав.кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Виллевальде С.В. (*контактное лицо) — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Ефремовцева М.А. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Моисеев В.С. — зав.кафедрой факультетской терапии].

из органов происходит активация РААС и симпатической нервной системы (СНС), развивается дисфункция эндотелия (ДЭ) и хроническое системное воспаление, образуется порочный круг, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности. Таким образом, прямые и косвенные влияния каждого из пораженных органов друг на друга могут приводить к появлению и сохранению сочетанных расстройств со стороны сердца и почек через сложные нейрогормональные механизмы обратной связи (рисунок 1) [8].

Выделение 5 типов КРС (таблица 1) позволяет найти обоснованный подход к диагностике и лечению каждого из вариантов этого состояния.

Острый кардиоренальный синдром (КРС 1 типа)

Острый КРС характеризуется внезапным ухудшением сердечной деятельности, приводящим к острому повреждению почек (ОПП); встречается при инфаркте миокарда (ИМ), осложненном кардиогенным шоком, острой декомпенсации хронической СН (ОДХСН), коронароангиографии (КАГ), кардиохирургических вмешательствах; ассоциируется с высокой смертностью. У этих пациентов часто в анамнезе хронические нарушения функции почек, предрасполагающие к развитию ОПП [9,10]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что нарушение функции почек ассоциируется с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме (ОКС), ИМ, чрескожном вмешательстве на коронарных артериях (ЧКВ) и аортокоронарном шунтировании (АКШ) [11-14]. При СН летальность обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). ОПП протекает более тяжело у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ в сравнении с пациентами, имеющими сохраненную ФВ, и развивается в 70 % случаях кардиогенного шока [11]. Острое ухудшение функции почек не только свидетельствует о тяжести состояния пациента, но и усугубляет течение сердечно-сосудистой патологии вследствие активации воспалительных каскадов, что может объяснить независимость ассоциации функционального состояния почек и летальности у пациентов с острой СН (ОСН) [15].

Важное значение имеет ранняя диагностика ОПП при КРС 1 типа [16]. Повышение креатинина (Кр) сыворотки, как правило, наблюдается уже

на фоне развившегося ОПП, когда возможности для профилактики и защиты почек ограничены. Своевременно диагностировать ОПП позволяет использование новых биомаркеров (таблица 2).

Наиболее ранним маркером, обнаруженным в крови и моче пациентов с ОПП, является ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин (NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin), повышение Кр сыворотки у таких больных наблюдается только спустя 48-72 ч [17]. NGAL также является маркером замедленного функционирования трансплантата при пересадке почек, ОПП, вызванного контрастными веществами, ОПП у пациентов в критическом состоянии, находящихся в отделениях интенсивной терапии.

Цистатин С позволяет судить о начале развития ОПП и необходимости гемодиализа раньше, чем Кр [18]. По данным сравнительного исследования чувствительности цистатина С и NGAL у пациентов с ОПП после кардиохирургических вмешательств оба биомаркера позволяли прогнозировать ОПП за 12 ч, хотя NGAL превзошел цистатин С на более ранних сроках [19]. При определении обоих маркеров можно судить о сочетании структурного и функционального поражения почек.

КИМ-1 (молекула почечного повреждения — kidney injury molecule) — белок, обнаруженный в моче после ишемического или токсического повреждения проксимальных канальцев, является высокоспецифичным маркером ишемического ОПП [20]. КИМ-1, наряду с высокочувствительным NGAL, является важным биомаркером на ранних стадиях ОПП.

Развитие ОПП при остром КРС обусловлено нарушением перфузии почек, следовательно, с помощью физического обследования, визуализирующих и лабораторных методов необходимо как можно раньше определить снижение сердечного выброса (СВ) и/или значительное повышение центрального венозного давления (ЦВД), приводящие к застою в почках.

Важным последствием КРС 1 типа является снижение реакции на диуретическую терапию на фоне постдиуретической задержки натрия. Назначение высоких доз или комбинаций диуретиков может быть дополнительным ятрогенным механизмом прогрессирования ОПП. Дозы петлевых диуретиков титруют, учитывая функциональное состояние почек, уровень систолического артериального давления (САД) и анамнез длительного применения препаратов этой группы. Более эффективной может быть длительная инфузия малых доз препаратов. Оценка СВ, измерение ЦВД помогают назначить адекватную диуретическую терапию и способствуют более безопасному лечению пациентов с сочетанием ОСН и ОПП. При задержке жидкости, резистентной к диуретикам, несмотря на оптимизацию

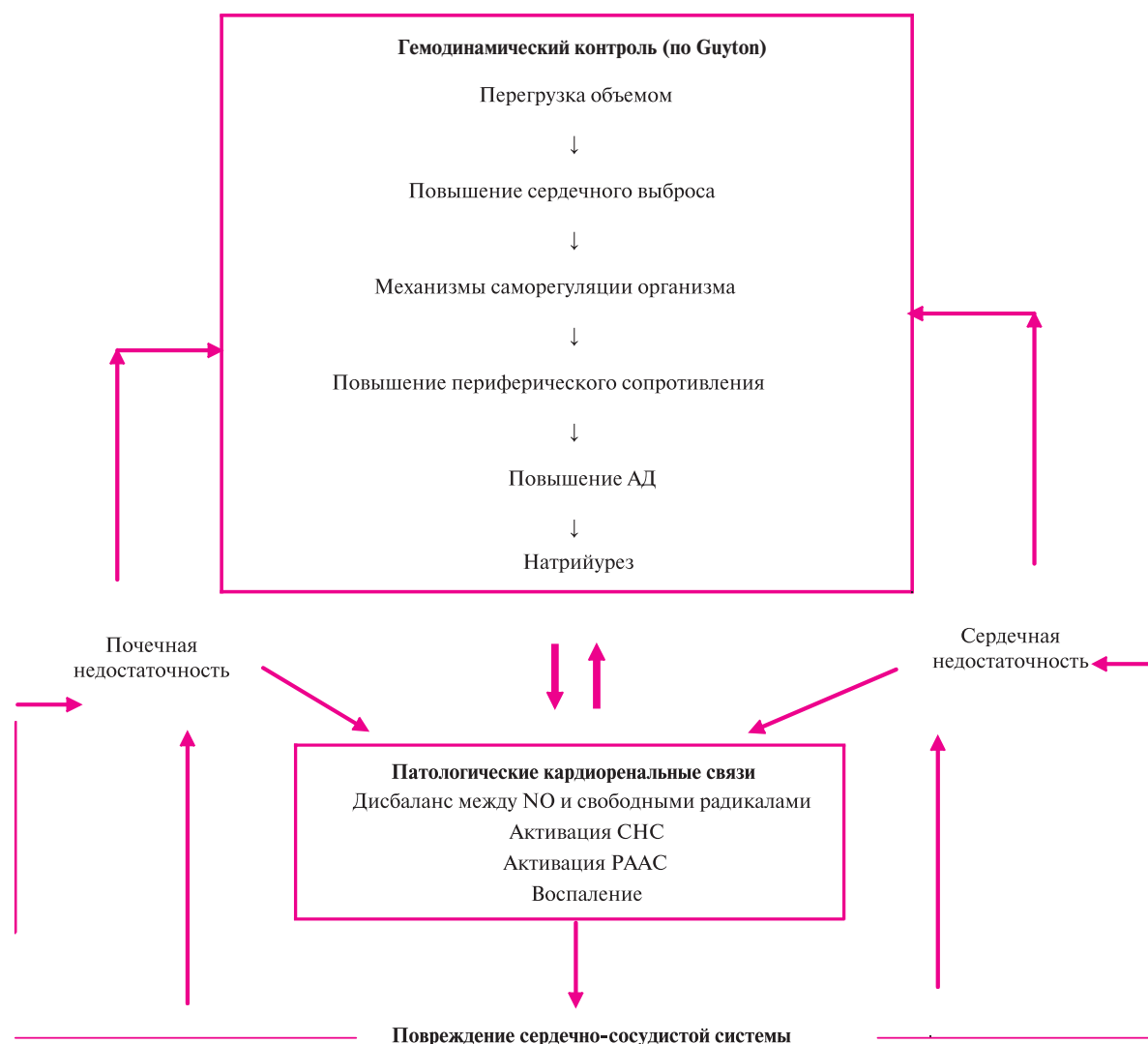


Рис. 1 Патофизиологические механизмы развития тяжелого КРС.

СВ, возможно использование экстракорпоральной ультрафильтрации [21].

Наличие ОПП с или без гиперкалиемии ограничивает применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) и антагонистов альдостерона — препаратов, доказавших свое влияние на улучшение выживаемости у пациентов с СН и ИМ, что может отрицательно влиять на исходы заболевания. Однако при условии тщательного мониторинга почечной функции и уровня калия, потенциальная польза от назначения этих препаратов часто перевешивает риск.

Пациенты с ИМ при нарушении функции почек часто недополучают лечение [22]. Сохранению функции почек следует уделять не меньше внимания, чем спасению и защите миокарда. В настоящее время не существует специального нефропротективного лечения при развитии данного состояния. Применение незиритида остается достаточно спорным. Согласно недавно выполненным рандомизированным исследовани-

ям, применение этого препарата не дает значимых клинических результатов.

Хронический кардиоренальный синдром (КРС 2 типа)

Для КРС 2 типа характерно наличие хронической патологии сердца (например, ХСН), приводящей к прогрессированию хронической болезни почек (ХБП). Нарушение функционального состояния почек широко распространено среди пациентов с ХСН и является независимым негативным прогностическим фактором в отношении развития систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, сердечно-сосудистой смерти [23]. 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 2004г.

Механизмы, лежащие в основе хронического КРС, отличаются от механизмов острого КРС. ХСН

Таблица 1

Типы кардиоренального синдрома			
Первичный КРС			
Острый (КРС 1 типа)		Хронический (КРС 2 типа)	
Характеристика	Причины	Характеристика	Причины
Резкое ухудшение функции сердца, ведущее к острому повреждению почек	Острый ИМ, осложненный кардиогенным шоком, ОДХСН, КАГ, кардиохирургические вмешательства	Хронические нарушения кровообращения, вызывающие прогрессирующую и потенциально перманентную ХПН	ХСН
Первичный ренокардиальный синдром			
Острый (КРС 3 типа)		Хронический (КРС 4 типа)	
Характеристика	Причины	Характеристика	Причины
Резкое ухудшение функции почек, вызывающее острое нарушение работы сердца (ОСН, ОДХСН, нарушения ритма сердца, ишемия миокарда, снижение СВ)	Ишемия почек, острый гломерулонефрит, острый пиелонефрит, острый канальцевый некроз, острая обструкция мочевыводящих путей	ХБП, вносящая вклад в ухудшение функции сердца, гипертрофию миокарда и/или в увеличение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы	Хронический гломерулонефрит, врожденная патология почек
Вторичный кардиоренальный синдром (КРС 5 типа)			
Характеристика	Причины		
Системное заболевание, вызывающее дисфункцию как почек, так и сердца	Сепсис, аутоиммунная патология, васкулит, СД, амилоидоз		

Таблица 2

Биомаркеры для раннего выявления ОПП

Биомаркер	Ассоциированное поражение почек
Цистатин С	Повреждение проксимальных канальцев
KIM-1	Ишемия и нефротоксины
NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов)	Ишемия и нефротоксины
NHE-3 (натриево-водородный "обменник")	Ишемия, преренальное, постренальное ОПП
Цитокины (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18)	Токсическое повреждение, замедленное функционирование трансплантата
Актино-актиновый деполимеризующий фактор	Ишемия и замедленное функционирование трансплантата
α -GST (глутатион-S-трансфераза- α)	Повреждение проксимальных канальцев, острое отторжение
π -GST (глутатион-S-трансфераза- π)	Повреждение дистальных канальцев, острое отторжение
L-FABP (белок, связывающий жирные кислоты L-типа)	Ишемия и нефротоксины
Нетрин-1	Ишемия и нефротоксины, сепсис
Хемокины — производные кератина	Ишемия и замедленное функционирование трансплантата

характеризуется длительно существующей сниженной перфузией почек, которой предшествуют микро- и макроангиопатии. Отсутствует связь между снижением ФВ ЛЖ и СКФ: пациенты с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ имеют те же значения расчетной СКФ, что и пациенты со снижением ФВ <45 % [24].

Предполагали, что гемодинамические нарушения являются ведущим этиологическим фактором, однако в исследовании ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) не выявлено связи между показателями центральной гемодинамики и уровнем Кр сыворотки [25]. Нарушение функции почек у больных ХСН не объясняется только гипоперфузией. Характерны нейрогормональные нарушения: повышение продукции вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина, эндотелина), изменение чувствительности и/или высвобождение эндогенных вазодилататоров — НУП, оксида азота (NO).

Функциональное состояние почек также может ухудшаться вследствие терапии ХСН: предполагают роль гиповолемии, связанной с увеличением диуреза, ранней блокады РААС, гипотонии, вызванной приемом препаратов [6].

Растет интерес к патогенетической роли относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина, приводящего к более выраженной анемии, чем можно было ожидать у пациентов с изолированной ХБП [26]. Активация рецепторов эритропоэтина в сердце играет роль в его защите от апоптоза, фиброза и воспаления. Клинические исследования показали, что назначение эритропоэз-стимулирующих препаратов пациентам с ХСН, ХБП и анемией улучшает функциональное состояние сердца, уменьшает размеры ЛЖ и снижает уровень мозгового НУП (МНУП) [27].

Вероятность развития почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем в популяции. По данным регистра

NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) приводит к вероятному развитию ХБП со снижением 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 в сравнении с пациентами с нормальными значениями АД. В исследовании PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) у пациентов с эссенциальной гипертонией без сердечно-сосудистых осложнений (ССО) умеренное снижение СКФ удваивало риск кардиальной смерти, что сравнимо с риском, к которому приводит повышение диастолического АД (ДАД) на 10-20 мм рт.ст. или повышение уровня липопротеидов низкой плотности на 40 мг/дл. Артериальная гипертония (АГ) — давно известная и частая причина развития ХБП, гипертоническое повреждение почек реализуется через механизм гиперфльтрации и внутриклубочковой гипертензии с повреждением базальной мембраны и развитием активации РААС, ДЭ, МАУ, протеинурии и гипертонического нефросклероза, развитие которого значительно ускоряется в присутствии различных обменных нарушений.

Острый ренокардиальный синдром (КРС 3 типа)

Острый ренокардиальный синдром (РКС) характеризуется первичным внезапным нарушением функции почек (например, при ОПП, остром гломерулонефрите или пиелонефрите, остром канальцевым некрозе, острой обструкции мочевыводящих путей), которое приводит к острому нарушению функции сердца (СН, аритмиям, ишемии). ОПП все чаще наблюдается у госпитализированных пациентов и пациентов отделений интенсивной терапии. С учетом использования в клинической практике критериев RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage criteria), распространенность ОПП у госпитализированных пациентов достигает 9 % [28]. У пациентов отделений интенсивной терапии ОПП диагностируется в > 35 % случаев [29].

ОПП влияет на функциональное состояние сердца посредством нескольких механизмов, иерархия которых не установлена. Перегрузка жидкостью может привести к развитию отека легких. Гиперкалиемия способствует возникновению аритмий и остановке сердца. При уремии накапливаются вещества, снижающие сократительную способность миокарда. Уремия приводит к развитию перикардита. Ацидоз способствует легочной вазоконстрикции с развитием правожелудочковой СН, имеет отрицательный инотропный эффект и, наряду с электролитными нарушениями, повышает риск развития аритмий. Почечная ишемия самостоятельно провоцирует воспаление и апоптоз кардиомиоцитов (КМЦ).

Причиной КРС 3 типа может быть двусторонний стеноз почечных артерий (или стеноз артерии единственной почки). В патогенезе развития ОШН или ОДХСН у этих пациентов играют роль диастолическая дисфункция ЛЖ, связанная с длительным повышением АД из-за чрезмерной активации РААС, задержка натрия и воды на фоне нарушения функции почек и острая миокардиальная ишемия, обусловленная повышенной потребностью миокарда в кислороде на фоне периферической вазоконстрикции [30]. Блокада РААС является необходимым компонентом терапии этих пациентов, однако СКФ зависит от уровня ангиотензина, и блокада РААС может привести к декомпенсации ПН.

Для своевременной диагностики острого РКС и оценки эффективности лечения используются биомаркеры повреждения сердца. Сердечные тропонины являются маркерами ишемического повреждения миокарда и коррелируют с клиническими исходами в общей популяции и, особенно, у пациентов с поражением почек [31]. МНУП позволяет диагностировать ОШН или ОДХСН, также является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности от любой причины, как в общей популяции, так и у пациентов с ПН [32]. Миелопероксидаза — маркер нарушения метаболизма КМЦ, окислительного стресса (ОС) и воспаления, особенно при остром коронарном синдроме (ОКС). ОС может приводить к апоптозу и некрозу КМЦ, ассоциируется с развитием аритмий и ДЭ, которые играют роль в возникновении КРС [33]. Определенное значение как в ранней диагностике КРС, так и в патогенезе этого состояния играют провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, способствуя повреждению и апоптозу КМЦ, повреждению миокарда при ишемическом ОПП.

При тяжелом ОПП, требующем заместительной почечной терапии, может развиваться сердечно-сосудистая нестабильность, связанная с быстрым перемещением жидкости и электролитов при диализе, с развитием гипотонии, аритмий и миокардиальной ишемии. Использование новых технологий гемодиализа является наиболее безопасным и обоснованным подходом при этом состоянии.

Хронический ренокардиальный синдром (КРС 4 типа)

При хроническом РКС первичное хроническое поражение почек приводит к нарушению функционального состояния сердца: гипертрофии желудочков, диастолической дисфункции и/или повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Распространенность хронических нефропатий в последние десятилетия увеличивается во всем мире, приобретая характер эпидемии. По данным различных популяционных регистров и исследований: NHANES III, Okinawa Study,

PREVEND IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial), Swiss SAPALDIA study (Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults) и др., распространенность почечной патологии в США, Европе и Японии составляет 10-13 %, достигая в группах высокого риска 20 %. Следует отметить, что рост числа больных с почечной патологией не связан с увеличением частоты таких традиционно почечных заболеваний, как гломерулонефрит, пиелонефрит или наследственные заболевания почек. Основной причиной поражения почек в последние годы являются сахарный диабет 2 типа (СД-2) и АГ, заметную роль играют атеросклероз, ХСН и ожирение, т. е. заболевания, распространенность которых в последние десятилетия резко возросла, особенно в развитых странах, охватив не менее 40 % населения.

Именно увеличение количества больных с почечной патологией различного генеза, рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в этой популяции, а также необходимость раннего выявления почечной дисфункции с целью адекватного лечения, профилактики тяжелых осложнений и развития терминальной ХПН (ТХПН) стало причиной появления в 2002г, предложенного National Kidney Foundation (США), наднормативного понятия “хроническая болезнь почек” (ХБП). На основании наличия повреждения почек и уровня СКФ выделяют 5 стадий ХБП [34]. ХБП диагностируется даже при таких уровнях Кр, которые ранее не рассматривались как признак значимой почечной дисфункции.

Пациенты с ХБП характеризуются высоким сердечно-сосудистым риском. Установлено, что МАУ, протеинурия и снижение СКФ служат независимыми предикторами ССЗ и смертности [35,36]. Результаты исследований у пациентов с ХБП I-III ст. свидетельствуют о наличии обратной связи между функциональным состоянием почек и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, которые развивались при снижении СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [37-39]. У пациентов с ХБП риск смерти от ССЗ увеличивается в 10-20 раз по сравнению с сопоставимой по полу и возрасту группой без ХБП. На стадии ТХПН частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и ишемической болезни сердца (ИБС) составляет ~ 75 % и 40 %, соответственно. Более половины смертей при ТХПН связаны с ССЗ. Двухлетняя летальность пациентов после перенесенного ИМ на фоне 5 стадии ХБП составляет ~ 50 %, в то время как 10-летняя летальность пациентов после ИМ в общей популяции – 25 %.

В группах высокого риска исходные значения клиренса Кр являются независимым и значимым предиктором краткосрочных неблагоприятных исходов: смерти и ИМ. У больных ИМ с подъемом сегмента ST эта связь прослеживалась независимо от риска, оцененного по шкале ТІМІ (Thrombolysis

In Myocardial Infarction) [40]. В крупных исследованиях: SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation), SAVE (Survival And Ventricular Enlargement), VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction), из которых исключались пациенты с уровнем Кр > 2,5 мг/дл, снижение функциональной способности почек ассоциировалось со значительно большей смертностью и риском ССС.

Неблагоприятные ССС у пациентов с ХБП ассоциируются с плазменными уровнями специфических биомаркеров: тропонинов, асимметричного диметиларгинина, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, гомоцистеина, НУП, С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А, альбумина, модифицированного ишемией [41]. Это свидетельствует о связи между хроническим субклиническим воспалением, прогрессированием атеросклероза, взаимодействии между сердцем и почками и негативными ССС и почечными исходами.

Следует отметить, что доля пациентов с ХБП, получающих лечение по изменению факторов риска, ниже по сравнению с общей популяцией. Возможными причинами субтерапевтического вмешательства являются опасения по поводу дальнейшего ухудшения функции почек на фоне комбинированной терапии и/или нефротоксичного влияния препаратов на фоне сниженного клиренса [42]. Многие препараты, необходимые для лечения осложнений тяжелой ХБП, чаще всего не влияют на течение сопутствующей патологии сердца. Это относится к препаратам для коррекции кальций-фосфорного обмена и лечения гипепаратиреоза, витаминов и стимуляторов эритропоэза. То же самое касается применения антагонистов эндотелина, антагонистов аденосиновых и вазопрессиновых рецепторов и противовоспалительных препаратов. Данные по применению иммуносупрессивных препаратов и их влиянию на сердце противоречивы и требуют дополнительных исследований в этой области.

Опасения по поводу повышения риска кровотечений приводят к тому, что меньшее количество пациентов с тяжелой ХБП получают аспирин и/или клопидогрел, несмотря на подтвержденный небольшой риск развития кровотечений и благоприятные последствия лечения у таких пациентов. При правильном титровании доз и мониторинговании безопасности сердечно-сосудистые препараты можно назначать пациентам с ХБП, при этом польза от их применения будет сопоставима с таковой в общей популяции.

У пациентов с тяжелой ХБП назначение или увеличение доз ИАПФ или АРА может спровоцировать клинически значимое ухудшение функции почек или развитие выраженной гиперкалиемии, которая также может усугубиться при использовании антагонистов альдостерона. Следует отметить, что повышение Кр до 30 % на фоне терапии ИАПФ, стабилизированное в течение 2 мес, ассоциировалось

с долгосрочной нефропротекцией [43]. ИАПФ и АРА можно назначать пациентам с ХБП при условии, что Кр не повышается более чем на 30 %, а уровень калия < 5,6 ммоль/л. В настоящее время пациенты с терминальной стадией ХБП и дисфункцией ЛЖ недополучают терапию ИАПФ и АРА [44].

Учитывая важность блокады альдостерона, спиронолактон широко использовался для лечения пациентов с тяжелой ХСН с доказанным благоприятным влиянием на заболеваемость и смертность. После публикации данных исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) появилась осторожность в отношении использования антагонистов альдостерона, особенно совместно с другими блокаторами РААС, т. к. на фоне приема спиронолактона отмечалось резкое увеличение частоты госпитализаций в связи с гиперкалиемией [45]. Правильный выбор пациентов, с включением лиц со сниженной ФВ и исключением больных с умеренной ХБП (Кр сыворотки $\geq 2,5$ мг/дл) или гиперкалиемией > 5 ммоль/л, поможет значительно снизить частоту развития жизнеугрожающей гиперкалиемии [46].

Вторичный кардиоренальный синдром (КРС 5 типа)

Вторичный КРС характеризуется наличием сочетанной почечной и кардиальной патологии вследствие острых или хронических системных расстройств. Некоторые острые и хронические заболевания могут одновременно влиять на сердце и почки; нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого и наоборот. Примерами таких заболеваний являются сепсис, амилоидоз, системная красная волчанка, саркоидоз. При некоторых хронических заболеваниях, таких как СД и АГ, может развиваться КРС 2 и 4 типов.

Сепсис, особенно остро начавшийся, является наиболее частым и тяжелым состоянием, влияющим на функцию сердца и почек. Он может приводить к ОПП, одновременно вызывая глубокую депрессию миокарда. Механизмы развития этих состояний до конца не изучены, не исключается

роль ФНО и других медиаторов. Развитие функциональной депрессии миокарда, неадекватный СВ способствуют дальнейшему ухудшению функционального состояния почек как при остром КРС. В то же время возникновение ОПП влияет на функциональное состояние сердца как при остром КРС. Ишемия почек может провоцировать дальнейшее повреждение миокарда, возникает порочный круг, неблагоприятно влияющий на состояние обоих органов [8]. Терапия направлена на своевременное выявление и устранение источника инфекции, поддержание функции органов инфузионной терапией, инотропными и вазопрессорными препаратами.

При лечении этой патологии применяются те же принципы, что и при КРС 1 и 3 типов. Предварительные данные по применению интенсивной заместительной почечной терапии у пациентов с сепсисом показали, что очищение крови может играть большую роль в улучшении функционального состояния миокарда при обеспечении оптимального клиренса. Несмотря на большое количество исследований, не определены оптимальные схемы профилактики и лечения ОПП у пациентов в критическом состоянии.

Заключение

Оценка взаимодействий между сердцем и почками при развитии их дисфункции на фоне как острых, так и хронических нарушений имеет большое клиническое значение. Сложность лечения таких пациентов диктует необходимость мультидисциплинарного подхода, с участием специалистов-кардиологов, нефрологов и реаниматологов. Появление классификации КРС позволит подобрать лечение с учетом патофизиологических механизмов, проводить и сравнивать эпидемиологические исследования и достаточно легко выявлять признаки каждой разновидности КРС. Требуется проведение рандомизированных, контролируемых исследований по возможным вмешательствам, направленным на снижение заболеваемости и смертности при этих состояниях.

Литература

1. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). *Клин фармакологическая терапия* 2002; 11(3): 16-8.
2. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник РАМН* 2003; 11: 50-5.
3. 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.
4. Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 637.
5. Ronco C. Cardiorenal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 1-2.
6. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36: S75-88.
7. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34: 957-62.
8. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26: 11-7.
9. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-16.
10. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systol-

- ic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *JACC* 2007; 50: 768-77.
11. Jose P, Skali H, Anavekar N, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2886-91.
 12. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150: 330-7.
 13. Roghi A, Savonitto S, Cavallini C, et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality. *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 375-81.
 14. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 2008; 36: 1129-37.
 15. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8-18.
 16. Han WK, Bonventre JV. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 476-82.
 17. Ronco C. NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 199-200.
 18. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66: 1115-22.
 19. VandeVoorde RG, Katlman TI, Ma Q, et al. Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 404A.
 20. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237-44.
 21. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *JACC* 2007; 13(49): 675-83.
 22. Tessone A, Gottlieb S, Barbash IM, et al. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency. *Cardiology* 2007; 108: 193-9.
 23. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-8.
 24. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-9.
 25. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions — insights from the ESCAPE trial. *JACC* 2007; 51: 1268-74.
 26. Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: Cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F932-44.
 27. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Effects of betaerythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007; 154: 645.e9-15.
 28. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1913-7.
 29. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1203-10.
 30. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine and Biology, and the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *JACC* 2006; 47: e1-192.
 31. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, et al. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 350-6.
 32. Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I, et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its aminoterminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 506-12.
 33. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-59.
 34. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
 35. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник РАМН* 2003; 11: 50-5.
 36. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопулярный маркер неблагоприятного прогноза. *Тер архив* 2007; 6: 5-10.
 37. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
 38. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: Results from the NHANES I. *Kidney Int* 2002; 61: 1486-94.
 39. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002; 57: 327-5.
 40. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *JACC* 2003; 42: 1535-43.
 41. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034-47.
 42. Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: S24-30.
 43. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160: 685-93.
 44. Roy P, Bouchard J, Amyot R, Madore F. Prescription patterns of pharmacological agents for left ventricular systolic dysfunction among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 645-51.
 45. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
 46. Ko DT, Juurlink DN, Mamdani MM, et al. Appropriateness of spironolactone prescribing in heart failure patients: a populationbased study. *J Card Fail* 2006; 12: 205-10.

Поступила 16/04-2010