

© А.Л.Арьев, Н.А.Овсянникова, Г.Т.Арьева, 2011
УДК 616.61+616.1+616.831]:613.98

А.Л. Арьев¹, Н.А. Овсянникова¹, Г.Т. Арьева¹

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМ ЕДИНЫ (ВЗГЛЯД ГЕРИАТРА)

A.L. Ariev, N.A. Ovsyannikova, G.T. Arieva

THE RISK FACTORS OF DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF THE PATHOLOGY OF KIDNEYS, CARDIOVASCULAR AND CEREBROVASCULAR SYSTEMS ARE UNIFORM (VIEWS OF THE GERIATRITION)

¹Кафедра геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

РЕФЕРАТ

Анализ литературы свидетельствует о единых патогенетических механизмах развития и прогрессирования патологии почек и сердечно-сосудистой системы, включая цереброваскулярные заболевания; о совокупности параллельно протекающих патофизиологических процессов в церебральной, ренальной и кардиальной системах организма. При сравнительном анализе факторов риска выявляются общие для всех перечисленных систем механизмы развития и прогрессирования заболевания, т.е. факторы риска цереброваскулярных заболеваний одновременно являются и факторами риска сердечно-сосудистых болезней и хронической болезни почек. Наряду с введением понятий «кардиоренальный континуум», «хроническая болезнь почек», оправдано появление наднозологического нового понятия – «цереброкардиоренальный синдром», или «цереброкардиоренальный континуум». Введение этого понятия предопределяет необходимость междисциплинарного подхода к гериатрическим пациентам.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистая система, головной мозг, кардиоренальный континуум, хроническая болезнь почек, гериатрические пациенты.

ABSTRACT

The literature analysis testifies the uniform pathogenetic mechanisms of development and progressing of the pathology of kidneys and cardiovascular system, including the cerebrovascular diseases; about set in parallel proceeding pathophysiological processes in brain, kidney and heart. At the comparative analysis of the risk factors the general come to light for all listed systems mechanisms of development and disease progressing, i.e. risk factors cerebrovascular diseases simultaneously are also risk factors of the cardiovascular illnesses and chronic kidney disease. The conclusion that, along with introduction of concepts «cardiorenal continuum», «chronic kidney disease», defensible is occurrence of the overnosological new concept – «cerebrocardiorenal syndrome» or «cerebrocardiorenal continuum» becomes. Introduction of this concept predetermines necessity of the interdisciplinary approach under the authority of geriatric patients.

Key words: risk factors, cardiovascular system, kidneys, brain, cardiorenal continuum, chronic kidneys disease, geriatric patients.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирают столько людей, сколько от ССЗ. По оценкам, в 2004 году от ССЗ умерло 17,1 млн человек, что составило 29% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,2 млн человек умерло от ишемической болезни сердца и 5,7 млн человек – в результате инсульта. К 2030 г. около 23,6 млн человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти.

Арьев А.Л. 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; МАПО,
E-mail: ariev_al@mail.ru

Делая акцент на ССЗ, зачастую меньше внимания уделяется патологии почек. В то время как по данным крупных популяционных регистров распространенность хронической болезни почек (ХБП) составляет не менее 10%, достигая 20% и более у отдельных категорий лиц (пожилые, сахарный диабет 2-го типа). Для сравнения: хроническая сердечная недостаточность встречается у 1% населения, бронхиальная астма – у 5% взрослого населения, сахарный диабет – у 4–10%, артериальная гипертензия – у 20–25%. При этом есть основания полагать, что истинная распространенность и заболеваемость хронической болезнью почек недооценена.

К сожалению, до настоящего времени в лите-

ратуре практически нет описаний распространенности сочетанной патологии сердца, головного мозга и почек, особенно когда речь идет о людях пожилого и старческого возраста.

Хорошо известно, что гериатрический пациент существенно отличается от пациентов более молодого возраста, в первую очередь, своей мультиорганной и мультисистемной патологией.

В среднем у человека старше 60 лет имеются одновременно от 4 до 6 патологий и чаще всего это сочетание патологии сердца, головного мозга, периферических сосудов и почек. Гериатрический пациент не может рассматриваться как только кардиологический или нефрологический, или неврологический больной. В данном случае подход к такому больному должен быть мультидисциплинарным. И прогноз у таких пациентов будет напрямую связан с своевременным установлением факторов риска развития и прогрессирования или ранним установлением клинически значимых поражений сердечно-сосудистой, цереброваскулярной систем и почек. В таком контексте до настоящего времени такого подхода в ведении гериатрического пациента не было. А ведь факторы риска развития и прогрессирования цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также болезней почек едины, что, в некоторой степени, облегчает профилактику данных патологий.

Концепция факторов риска. Идеологической основой профилактики цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также болезней почек является концепция факторов риска. Согласно определению, приведенному Н. А. Мухиным и В. С. Моисеевым [1], под факторами риска (ФР) понимаются ряд моментов внешней и внутренней среды, которые: ассоциированы с большой частотой возникновения заболеваний, по данным одномоментных популяционных исследований; увеличивают риск развития заболеваний, по данным проспективных популяционных исследований; их устранение или коррекция способствует снижению риска развития заболевания или предупреждению обострений.

В последние десятилетия накоплен огромный фактический материал, отражающий зависимость заболеваемости от разных эндогенных и экзогенных факторов, принимающих прямое или косвенное участие в патогенезе вышеуказанных заболеваний.

По современным представлениям, ФР – это потенциально опасные для здоровья особенности поведенческого, биологического, экологического, генетического, социального характера окружающей среды, повышающие вероятность развития

заболеваний, их прогрессирования и неблагоприятного исхода [2].

При сравнительном анализе ФР выявляются общие для церебральной, сердечно-сосудистой и ренальной систем механизмы развития и прогрессирования заболеваний.

Понятие «фактор риска» предполагает прогностическую роль признанных в качестве таких факторов признаков. Однако, как отмечает В. Б. Симоненко [2], колоссальный массив сведений о ФР, накопленный исследователями за последние 50 лет, не привел к решению основной задачи профилактики – снижению заболеваемости.

ФР принято подразделять на немодифицируемые (неустраняемые) и потенциально модифицируемые (устраняемые). Это разделение важно для целей профилактики [3, 4].

К первой группе ФР (немодифицируемым) относят *возраст* («Именно возраст является самым сильным и независимым фактором риска...», В.А. Холин), пол, расовые и этнические особенности, наследственность, масса тела при рождении, социально-экономический статус; ко второй — артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, микроальбуминурия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, инфекции, курение. По данным экспертов ВОЗ, на такие модифицируемые ФР, как АГ, гиперхолестеринемия, ожирение, курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни, приходится 75,6% потенциального риска развития инфаркта миокарда и инсульта [5].

Согласно исследованию, проведенному в Фремингеме (США), наличие одного ФР увеличивает число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза, комбинация двух ФР – в 4 раза, трех ФР – в 8 раз по сравнению с контрольной группой лиц, не имеющих таких факторов [6].

Немодифицируемые ФР, на которые невозможно повлиять, всё же должны учитываться в практике любого практикующего врача, и особенно врача-гериатра, в единстве с потенциально модифицируемыми факторами. Потенциально модифицируемые ФР оказывают более заметное влияние на формирование предрасположенности к цереброваскулярным, сердечно-сосудистым заболеваниям и хронической болезни почек в общей популяции. Контроль устранимых ФР позволяет значительно отдалить, а в ряде случаев – полностью предупредить развитие тяжелых форм заболеваний. В любом случае, возможность управления ФР так или иначе является ключевым в замедлении процессов старения организма и препятствии развития преждевременного старения в целом.

Артериальная гипертензия. Ведущим ФР

развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, мозга и почек является АГ. Актуальность проблемы АГ связана, прежде всего, с ее распространенностью, которая носит эпидемический характер. По данным крупных российских эпидемиологических исследований (ЭПОХА-АГ, ЭПОХА-ХСН), этот показатель составляет почти 40%. Контроль АД остается неудовлетворительным: только 59% женщин и 37% мужчин знают о существовании у них АГ, лечатся только 46% женщин и 21% мужчин, но целевые значения АД достигаются лишь у 17,5% женщин и 5,7% мужчин. Как известно, при неадекватном контроле АД значительно повышается частота возникновения цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Длительно существующая АГ приводит к прогрессированию заболеваний и увеличивает риск смертности. Она может вызывать изменения в эндотелиальных клетках и тем самым провоцирует нарушения микроциркуляции при хронической ишемии головного мозга.

Значение АГ как ФР всех перечисленных заболеваний очевидно и сохраняется, несмотря на современные возможности антигипертензивной терапии.

Не только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза и смерти больных от почечной недостаточности, как это традиционно было принято считать. Формирование гипертонической нефропатии начинается уже при АГ I стадии. Развивается нарастающий глобальный нефросклероз с вовлечением как структур клубочка, так и тубулоинтерстиция, дополняемый дезадаптивной перестройкой внутрипочечного сосудистого русла, главным образом на территории микроциркуляторного русла [7]. Умеренное снижение функции почек, соответствующее III стадии ХБП, отмечается у 13–30% больных с адекватно контролируемой эссенциальной гипертонией [8, 9]. Даже так называемое «высоконормальное АД» ассоциировано с повышенным риском формирования ХБП [8].

Прогрессирование гипертонической нефропатии значительно ускоряется при длительном существовании АГ, отсутствии или неадекватности антигипертензивной терапии и особенно при сопутствующих обменных нарушениях: ожирении, инсулинорезистентности и СД II типа [7].

Ухудшение функционального состояния почек при АГ связано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [10]. Показано, в частности, что с увеличением дисфункции почек и длительности АГ при ХБП возрастает угнетение сосудодвигатель-

ной и нитроксидпродуцирующей функций эндотелия, что проявляется снижением показателей, характеризующих эндотелийзависимую вазодилатацию, суммарную NO-активность и индекс реактивности эндотелия [11]. Установлено также, что снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин у больных с АГ ассоциируется с отчетливым увеличением сердечно-сосудистых осложнений [12].

Нормализация повышенного АД у больных с ХБП является одним из основных факторов, препятствующих прогрессированию ИБС, гипертрофии левого желудочка и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако известно, что избыточное снижение АД пациентам с АГ повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин. К тому же, вследствие того, что кровоснабжение миокарда по коронарным сосудам происходит во время диастолы сердца, снижение диастолического АД (ДАД) у больных с ИБС ниже критических значений может способствовать увеличению риска коронарных событий и развитию инфаркта миокарда [13].

АГ относится к факторам риска, имеющим первостепенное значение в развитии сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [14–16].

Еще в 1970–1980 гг. было убедительно показано [6], что опасность ишемического инсульта у больных с АГ в 4 раза выше, чем у нормотензивных пациентов. При этом нет критического уровня кровяного давления, при котором возрастает количество инфарктов мозга, но любой подъем АД приводит к увеличению их частоты. В связи с тем, что изолированная систолическая гипертензия ассоциируется с увеличением числа инфарктов мозга, W.B. Kannel и соавт. [6] выделили систолическое АД (САД) в качестве независимого ФР для инсульта. Позднее эпидемиологические исследования доказали, что лечение АГ, в частности изолированной систолической гипертонии, уменьшает заболеваемость и смертность от инсульта в старости [17]. Было установлено также, что подъем ДАД на 5 мм рт. ст. увеличивает риск ИБС на 21%, а инсульта — на 34% [18].

Приведенные результаты исследований свидетельствуют о том, что агрессивная антигипертензивная терапия больных с ХБП III–V стадии, направленная на эффективную нефропротекцию, сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и повышением смертности от сердечно-сосудистых причин.

Дислипидемия. Дислипидемия играет важную роль в возникновении ишемических заболеваний головного мозга и сердца. Это касается развития как острых, так и хронических нарушений мозго-

вого и коронарного кровообращения. Также нарушение липидного обмена приводит к снижению функции почек.

Нарушения обмена липопротеидов, в том числе гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, усиливают опасность развития атеросклероза и тромбозов, а следовательно, нарушений коронарной, церебральной и почечной гемодинамики, особенно при наличии других синергично действующих ФР [19].

Отмечается, что у пациентов с окклюзионными заболеваниями ветвей дуги аорты и сочетанными поражениями других сосудистых бассейнов, часто приводящими к развитию цереброваскулярной патологии, имеются выраженные нарушения обмена белков и липопротеидов, свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма, гемокоагуляции и гемореологии, центральной и регионарной гемодинамики. Эти нарушения имеют между собой устойчивые корреляционные связи, которые с прогрессированием атеросклероза сердечно-сосудистой системы становятся более высокими [20].

Дислипидемия предрасполагает к ХБП и способствует ее прогрессированию [21]. Первоочередной мишенью избытка атерогенных фракций холестерина (липопротеидов низкой и очень низкой плотности) являются эндотелий почечных клубочков, а также мезангиоциты и эпителиоциты проксимальных канальцев. Дислипидемия способствует атеросклеротическому поражению почечных сосудов и непосредственно почечной ткани с формированием особого варианта фокально-сегментарного гломерулосклероза – так называемой липопротеидной гломерулопатии [7].

Уже на ранних стадиях ХБП у больных изменяются показатели липидограммы и развивается вазомоторная дисфункция эндотелия, что в сочетании с ФР (АГ, повышение индекса массы тела и др.) способствует развитию доклинической фазы атеросклероза [22, 23].

У пациентов с ХБП без клинических признаков сердечно-сосудистой патологии при помощи фармакологических проб с вазоактивными веществами выявлена недостаточная вазодилатация в сосудах микроциркуляторного русла кожи, расположенных дистантно от почек, что свидетельствует о системном нарушении вазодилататорных реакций [24]. Более выраженные нарушения механизмов эндотелийзависимой вазодилатации имели место у больных с инструментальными признаками атеросклеротического поражения сонных артерий. Учитывая универсальность механизмов регуляции тонуса капилляров, авторы обоснованно

предполагают, что аналогичные изменения в регуляции тонуса у обследованных пациентов с ХБП имеются и в других сосудистых бассейнах, в том числе внутривисцеральных, что может свидетельствовать о возникновении сердечно-сосудистых расстройств у больных с ХБП задолго до появления клинической симптоматики.

Сахарный диабет. Наличие сахарного диабета (СД) провоцирует более быстрое прогрессирование атеросклероза. Следствием этого является прогрессирование цереброваскулярных, сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП.

Повышенный риск развития инсульта у больных с СД II типа в значительной степени связан с альбуминурией [25]. СД, как фактор риска развития тяжелых нарушений мозгового кровообращения, особенно значим для женщин, у которых при уровне глюкозы в крови > 160 мг/л инсульт развивается вдвое чаще, чем у мужчин [26].

Нарушения углеводного обмена играют роль в развитии ХБП уже на стадии инсулинорезистентности; СД II типа – один из главных факторов риска ХБП в общей популяции. Диабетическое поражение почек можно предотвратить или, по крайней мере, стабилизировать при достижении строгого контроля гликемии и ассоциированных ФР (АГ, нарушения обмена липопротеидов) [7].

Диабетическая нефропатия является одной из ведущих причин терминальной почечной недостаточности [27]. Установлено позитивное влияние строгого гликемического контроля и «интенсивной» инсулинотерапии на уровни макро- и микроальбуминурии у больных с СД [28]. По данным Y. Ohkubo и соавт. [29], наблюдавших 110 пациентов с СД II типа, при режиме множественных инъекций инсулина у этих больных прогрессирование диабетической нефропатии отмечено в 6,6% случаев по сравнению с 28% при обычном режиме инсулинотерапии.

Метаболический синдром и ожирение. Метаболический синдром связан с высоким риском атеросклеротических заболеваний [30].

Ожирение, независимо от других стандартных ФР, увеличивает частоту смертности у мужчин и женщин моложе 50 лет, повышает относительный риск развития АГ, СД, гиперлипидемии [31].

По данным китайских исследователей [25], у больных с СД II типа без альбуминурии риск инсульта удваивается при индексе массы тела ≥ 24 кг/м² и пониженном содержании гемоглобина в крови (< 140 г/л).

Вероятность развития ХБП при наличии метаболического синдрома возрастает более чем в 3,5 раза; по мере увеличения числа сочетающихся между собой обменных нарушений нарастает риск

альбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [7].

При метаболическом синдроме находит подтверждение гипотеза о возрастании частоты ХБП при сочетании нескольких ФР. Показано [32], что распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин) в общей популяции при наличии одного ФР составляет 0,9%, если же присутствуют все пять компонентов метаболического синдрома (АГ, ИБС, ожирение, атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность), то частота ХБП увеличивается более чем в 10 раз – до 9,2%. Особенно существенно влияние метаболического синдрома на развитие ХБП в возрастной группе моложе 60 лет [33].

При длительном наблюдении было выявлено, что у молодых людей с АГ и СД даже при отсутствии специфической почечной патологии, значения индекса массы тела >25 кг/м² ассоциируются с увеличением риска развития терминальной почечной недостаточности [28]; риск особенно возрастает при повышенном потреблении соли [34].

При нарушении неэкскреторной функции почек в организме происходят биохимические сдвиги [4]. К ним относятся микроальбуминурия, хронический воспалительный стресс, оксидантный стресс, гипергомоцистеинемия.

Микроальбуминурия. Как известно, термином «микроальбуминурия» (МАУ) обозначается незначительная альбуминурия в пределах 30–300 мг/сут [35]. Ее распространенность среди условно здоровых лиц в общей популяции составляет 5–7%. МАУ представляет собой показатель эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, является причиной ускоренного атерогенеза и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и почечного фиброза [36]. МАУ – наиболее ранний и достаточно распространенный признак поражения гломерулярного барьера при сердечно-сосудистых заболеваниях и СД [37]. Ее развитие связано со всеми компонентами метаболического синдрома. Общепринятые градации альбуминурии с большой достоверностью характеризуют относительный риск ИБС у пациентов с АГ [38].

Даже МАУ низкой степени связана с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании PREVEND изучали риск развития АГ и СД II типа в общей популяции. Результаты проспективного наблюдения длительностью 4,2 года показали, что при альбуминурии 15–29 мг/сут вероятность возникновения указанных заболеваний в 1,5–2 раза выше по сравнению с людьми, у которых суточный уровень экскреции альбумина с мочой не превышает 15 мг. Обобщение результатов крупных популяционных исследований показало

повышение риска нежелательных сердечно-сосудистых событий и смерти при МАУ выше 15 мг/сут.

При развитии ишемических изменений в головном мозге также развивается выраженная дисфункция эндотелия [39,40]. В ряде работ показано, что низкая СКФ и МАУ ассоциированы с повышенным риском развития инсульта [41,42]. Следовательно, МАУ является фактором прогрессирования не только ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний, но и цереброваскулярной патологии.

Исследование LIFE [43] показало, что у больных с ХБП и АГ с высокими исходными значениями МАУ риск инфарктов миокарда, инсультов и смерти от сердечно-сосудистых причин в 3–4 раза выше, чем у пациентов с ХБП, также страдающих АГ, но имеющих низкие начальные значения МАУ. Более того, в исследуемой группе больных (6 679 чел.) была выявлена тесная прямая корреляция между степенью снижения МАУ под влиянием длительной антигипертензивной терапии и положительной динамикой сердечно-сосудистой смертности. Упомянутая корреляция не зависела от возраста пациентов, анамнеза предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний или наличия у них СД.

В исследовании RENAAL проводили ретроспективную оценку связи сердечно-сосудистых исходов с динамикой альбуминурии у больных с СД II типа с выраженной ХБП. Обследованы 1513 пациентов, длительность наблюдения составила 3,4 года. Установлено, что у больных с высоким начальным уровнем потери белка с мочой (соотношение альбумин/креатинин мочи $\geq 3,0$ г/г) риск госпитализации по поводу обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 2,7 раза выше. Риск достижения первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, госпитализация в связи с ХСН или нестабильной стенокардией) в 1,92 раза выше по сравнению с пациентами, у которых был диагностирован относительно низкий начальный уровень альбуминурии (альбумин/креатинин мочи <1,5 г/г). Выявлено также, что двукратное снижение альбуминурии на 27% уменьшает число госпитализаций по поводу ХСН и на 18% снижает риск нестабильной стенокардии, ХСН, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин. Авторы пришли к выводу, что благоприятная динамика альбуминурии у больных с ХБП на фоне СД II типа является наиболее информативным и точным прогностическим показателем, указывающим на снижение вероятности сердечно-сосудистых осложнений.

Оксидативный стресс. Оксидативный (или окислительный) стресс — это повреждение тканей в результате избыточного образования свобод-

норадикальных окислительных компонентов и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты. Оксидативный стресс является универсальным механизмом развития повреждения тканей организма. Он представляет собой важное патогенетическое звено развития самых разных состояний и болезней. Доказано, что оксидативный стресс и воспаление — взаимосвязанные процессы, которые индуцируют и усиливают друг друга, образуя замкнутый патогенетический круг [44, 45].

Оксидативный стресс наблюдается при терминальной почечной недостаточности и является важной причиной кардиоваскулярных и других ее осложнений [46]. Современные данные свидетельствуют о том, что оксидативный стресс выявляется уже на самых ранних стадиях развития ХБП, при этом он и ускоряет атерогенез, вызывает эндотелиальную дисфункцию и, следовательно, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [44, 47].

В ряде работ показано, что маркеры воспаления (С-реактивный белок, *IL-6*, *TNF-α* и др.) имеют прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистой патологии [48]. Высокие уровни маркеров воспаления ассоциируются с плохим сердечно-сосудистым прогнозом у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом [49]. В крупном многоцентровом исследовании MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) у больных при снижении СКФ < 60 мл/мин, т.е. уже на начальных стадиях ХБП, отмечали высокие значения С-реактивного белка. Относительный риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у них был в 1,73 раза выше, чем у лиц с сохранной СКФ и нормальным уровнем С-реактивного белка [50].

В головном мозге интенсивность окислительного метаболизма значительно выше, чем в других органах. Высокое содержание липидов в ткани мозга, низкая активность антиоксидантных систем повышают риск развития оксидативного стресса [51, 52].

Действие хорошо известных ФР дополняется появлением новых факторов [1]. Среди них особое место занимает гипергомоцистеинемия.

Гипергомоцистеинемия. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является результатом нарушений метаболизма серосодержащей аминокислоты гомоцистеина (ГЦ).

С 1990-х годов концентрация ГЦ плазмы признана независимым ФР развития атеросклероза [42]. Известно также, что ГГЦ является предиктором сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [53]. В ряде исследований обнаружено,

что риск сердечно-сосудистых осложнений пропорционален степени повышения ГЦ плазмы в общей популяции [44, 53].

В популяции почечных больных ГГЦ также является значимым кардиоваскулярным ФР [55]. Вместе с тем, у больных с ХБП распространенность ГГЦ значительно превышает популяционную, даже при начальных стадиях дисфункции почек, а у больных, получающих заместительную почечную терапию, концентрация ГЦ может достигать очень высокого уровня [56].

По данным исследований, проведенных в Санкт-Петербурге с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, концентрация общего ГЦ у здоровых доноров в возрасте 21–26 лет не превышала $6,2 \pm 1,7$ мкмоль/л, тогда как у больных с ИБС данный показатель составил в среднем $15,4 \pm 10,9$ мкмоль/л, а у пациентов с цереброваскулярной патологией — $12,3 \pm 7,0$ мкмоль/л [57]. Другое исследование, проведенное в том же регионе [36], показало, что значения ГЦ, превышающие нормальные (12 мкмоль/л), выявляются при СКФ > 60 мл/мин в 37,5% случаев, при СКФ от 30 до 59 мл/мин — в 65,4% случаев, а при СКФ < 30 мл/мин ГГЦ наблюдалась у 90, 2% больных. Подобные взаимосвязи снижения СКФ и повышения уровня ГЦ в плазме крови наблюдали и другие авторы [58].

Распространенность и выраженность ГГЦ повышаются по мере прогрессирования ХБП. У лиц с начальными признаками дисфункции почек средний уровень ГЦ составил 12,6 мкмоль/л, при ХБП III стадии — 15,8 мкмоль/л, при IV–V стадии ХБП — 23,0 мкмоль/л, а у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, средний уровень ГЦ в плазме крови достигал 31,3 мкмоль/л, причем в этой группе больных лишь у 5,3% показатели содержания ГЦ в плазме крови были в пределах нормы [36].

Повышение содержания ГЦ в плазме крови, достигающее при ХБП высоких значений, является одним из важных механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [59], в особенности у больных с дисфункцией почек. В то же время, ГГЦ рассматривается как самостоятельный потенциальный ФР развития и прогрессирования ХБП. Таким образом, нарушение метаболизма ГЦ является одним из механизмов, позволяющих объяснить взаимоотношенность и параллелизм развития и прогрессирования цереброваскулярной, сердечно-сосудистой патологии и ХБП.

Курение. Курение ассоциировано с нарушением различных метаболических процессов, в том

числе увеличивает в плазме уровень свободных жирных кислот, глюкозы, липопротеинов очень низкой плотности, снижает уровень липопротеинов высокой плотности [19].

Табакокурение играет роль фактора прогрессирования как на начальных этапах ХБП, индуцируя дисфункцию клубочкового эпителия с последующим ростом экскреции альбумина и уменьшением СКФ, так и при стойком ухудшении функции почек [7].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что курение является ФР снижения СКФ и развития МАУ [60]. Негативное влияние курения на почки особенно выражено у лиц с повышенным АД [61]. Установлено [62], что у курящих пациентов с коронарной болезнью сердца без признаков первичной почечной патологии уровень СКФ достоверно ниже в сравнении с некурящими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют единые патогенетические механизмы развития и прогрессирования патологии почек (ХБП) и сердечно-сосудистой системы, включая цереброваскулярные заболевания. При сравнительном анализе факторов риска выявляются общие для всех перечисленных систем механизмы развития и прогрессирования заболевания, т.е. факторы риска цереброваскулярных заболеваний одновременно являются и факторами риска сердечно-сосудистых болезней и ХБП.

Возможность управления ФР является ключевым в замедлении процессов старения организма и препятствии развития преждевременного старения в целом.

Таким образом, оправданным является выделение наднозологического понятия «цереброкардиоренальный синдром». Такой подход предопределяет и обосновывает необходимость междисциплинарного подхода в ведении, в первую очередь, гериатрических пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин НА, Моисеев ВС. *Профилактика внутренних болезней*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009
2. Симоненко ВБ, Широков ЕА. *Превентивная кардионеврология*. Фолиант, СПб., 2008
3. Волженин ВЕ, Шоломов ИИ, Волженина ЖН. Анализ предикторов снижения мозгового кровотока при кардиальных и цереброваскулярных заболеваниях. В: *Кардионеврология: Тр. I Нац. Конгр. М.*, 2008; 87–93
4. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 7–13
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952

6. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: The Framingham study. *JAMA* 1981; 245(12): 1225–1229
7. Шилов ЕМ. Хроническая болезнь почек. *Тер арх* 2007; 79(6): 75–78
8. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(11): 2934–2941
9. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(2): 218–225
10. Mann JF. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implications for the use of ACE inhibitors. *Presse Med* 2005; 34(18): 1303–1308
11. Тюкина АК, Игонин ВА, Иванов ВА, Фисун АЯ. Сосудодвигательная и нитроксидапродуцирующая функции эндотелия при ишемической болезни почек у больных с артериальной гипертензией. *Воен-мед журн* 2008; 329(2): 63
12. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Chronic kidney disease and global cardiovascular risk in essential hypertension. *Minerva Med* 2004; 95(5): 375–383
13. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ. Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной гипертензией: клинические проявления и лекарственная терапия. *Нефрология* 2004; 8(3): 15–21
14. Бехтерева НА. *Комплексная оценка состояния гемостаза, центральной и мозговой гемодинамики у больных гипертонической болезнью*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов. гос. мед. ун-т, Ростов н/Д, 2003
15. Варакин ЮЯ, Горностаева ГВ, Кравченко МА, Ощепкова ЕВ. Низок ли риск инсульта при «мягкой» артериальной гипертензии? В: *Кардионеврология: Тр. I Нац. Конгр. М.*, 2008; 171–199
16. Скворцова ВИ, Соколов КВ, Шамалов НА. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные заболевания: Обзор. *Журн. неврол и психиатр* 2006; 106(11): 57–65
17. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am J Cardiol* 1985; 56(15): 913–920
18. McMahan S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Pt. 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335(8692): 765–774
19. McBride PE, Underbakke G. Dyslipidemia. In: Taylor R et al., eds. *Family medicine: principles and practice*, 4th ed. NY, 1994; 494–501
20. Глыбочко ПВ, Востриков ЯШ, Свиштунов АА. *Гомеостаз и функции жизненно важных органов у больных мультифокальным атеросклерозом в процессе комплексного лечения*. Приволж. кн. изд-во, Саратов, 2003
21. Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58(1): 293–301
22. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(2): 8–14
23. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ, Кучер АГ. *Хроническая болезнь почек: определение, классификация, диагностика*. Изд-во СПбГМУ, СПб., 2007
24. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек: Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4): 28–46
25. Yang X, So WY, Ma RC et al. Thresholds of risk factors for ischemic stroke in type 2 diabetic patients with and without albuminuria: a non-linear approach. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110(7): 701–709
26. Millican C, McDowell F, Easton JD. *Stroke*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987
27. Добронравов ВА. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы. *Нефрология* 2002; 6(1): 16–22

28. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144(1): 21–28
29. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103–117
30. Оганов РГ. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний. *Кардиоваскулярная тер и профилактика* 2004; (1): 56–59
31. Heffron WA. *Obesity*. In: Taylor R et al., eds. Family medicine: principles and practice 4th ed. NY, 1994; 424–429
32. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Int Med* 2004; 140(3): 167–174
33. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006; 69(2): 369–374
34. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJ, Navis G. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int* 2007; 71(3): 260–265
35. Смирнов АВ, Петрищев НН, Панина ИЮ. и др. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек. *Тер арх* 2007; 79(6): 25–30
36. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ. и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9(2): 48–52
37. Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HL et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(3): 497–508
38. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(8): 1992–1997
39. McQueen MJ, Lonn E, Gerstein HC et al. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences. *Scand J Clin Lab Invest (Suppl)* 2005; 240: 143–156
40. Wada M, Nagasawa H, Kurita K et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects. *J Neurol Sci* 2007; 255(1–2): 27–34
41. Hojs Fabjan T, Hojs R, Tetickovic E, Pecovnik Balon B. Ischaemic stroke — impact of renal dysfunction on in-hospital mortality. *Eur J Neurol* 2007; 14(12): 1351–1356
42. Szczudlik A, Turaj W, Siowik A, Strojny J. Microalbuminuria and hyperthermia independently predict long-term mortality in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2003; 107(2): 96–101
43. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006; 24(4): 775–781
44. Тугушева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек: Обзор лит. *Нефрология* 2007; 11(3): 29–47
45. Horl WH, Cohen JJ, Harrington JT et al. Atherosclerosis and uremic retention solutes. *Kidney Int* 2004; 66(4): 1719–1731
46. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Seminars Nephrol* 2004; 24(5): 469–473
47. Zalba G, Fortuco A, Dñez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(10): 2686–2690
48. Pai JK, Pischon T, Ma J et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *New Engl J Med* 2004; 351(25): 2599–2610
49. Owen WF, Lowrie EG. C reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(2): 627–636
50. Menon V, Greene T, Wang X et al. C reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(2): 766–772
51. Bemeur C, Sainte-Marie L, Montgomery J. Increased oxidative stress during hyperglycemic cerebral ischemia. *Neurochem Int* 2007; 50(7–8): 890–904
52. Wong CH, Crack PJ. Modulation of neuro-inflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury. *Curr Med Chem* 2008; 15(1): 1–14
53. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(1): 130–136
54. Черкас ЮВ, Денисенко АД. Определение содержания гомоцистеина в плазме крови человека методом ионохроматографии. *Клин лаб диагностика* 2001; (5): 35–37
55. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5 year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000; 101(13): 1506–1511
56. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(2): 609–614
57. Zhloba AA, Blashko EL. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 800(1–2): 275–280
58. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients: A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11): 2554–2558
59. Болдырев АА. Новые направления в исследовании гипергомоцистеинемии как фактора риска сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. В: *Кардионеврология: Тр. I Нац. Конгр. М.*, 2008; 110–115
60. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients: absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 226–236
61. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci* 2005; 330(3): 111–119
62. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10(1): 7–13

Поступила в редакцию 28.01.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.