

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, 2005
УДК 616.12+616.613]-092-084

А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков

КАРДИО-РЕНАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕВЕНТИВНОЙ НЕФРОЛОГИИ

A.V.Smirnov, V.A.Dobronravov, I.G.Kayukov

CARDIORENAL CONTINUUM, PATHOGENETICAL GROUNDS OF PREVENTIVE NEPHROLOGY

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистая болезнь, факторы риска, кардио-рэнальный континуум.

Key words: chronic kidney disease, cardio-vascular disease, risk factors, cardiorenal continuum.

Новейший этап медицинской науки отличается профилактической направленностью большинства крупных исследований. Традиционно это присуще прежде всего кардиологии и онкологии, на примере которых исторически оттачивались такие понятия, как эпидемиология неинфекционных заболеваний, факторы риска, первичная, вторичная и третичная профилактики. Нефрология долгое время, вплоть до наших дней, считалась узкой специальностью. Под профилактикой понимали замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с известным заболеванием почек, в связи с чем сформировалось направление нефро- или, правильнее, ренопротекции. Благодаря многочисленным исследованиям как зарубежных, так и отечественных авторов были выделены факторы риска, ассоциирующиеся с более быстрым формированием гломеруло- и тубулоинтерстициального склероза у лиц с диагностированным почечным заболеванием. На основании анализа литературы и собственных данных, в одной из наших предыдущих работ была приведена классификация факторов риска прогрессирования почечной недостаточности (рис. 1) [1]. Подчеркнем еще раз, что речь шла о пациентах с установленным почечным диагнозом: гломерулонефрит, пиело- и интерстициальный нефрит, поликистоз почек, диабетическая нефропатия и др. Нетрудно заметить, что большинство потенциально модифицируемых факторов риска прогрессирования почечных заболеваний широко распространены в общей популяции населения. Они ассоциируются и с большей частотой формирования атеросклероза, а потому относятся к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Закономерен вопрос: в какой мере

данные факторы риска могут быть связаны с ухудшением функции почек у лиц без первичной почечной патологии? Как это ни парадоксально, но данный вопрос оставался вне поля зрения нефрологов вплоть до последнего времени. Исключением была, пожалуй, только артериальная гипертензия, но и то с оговорками. Так, изначально сформировалась точка зрения, что только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза, азотемии и смерти больных от почечной недостаточности [2]. В последние годы внимание исследователей было привлечено к оценке функции почек у больных с мягкими формами эссенциальной гипертензии на фоне адекватной гипотензивной терапии [3]. Прогрессу исследований в этом направлении во многом содействовало принятие мировым сообществом концепции хронической болезни почек (ХБП), предложенной в начале века национальным почечным фондом США [4]. Напомним, что хроническая болезнь почек – это «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев и более, независимо от диагноза» [5]. Таким образом, введение наднозологического понятия позволило, во-первых, получить сведения о распространенности почечной дисфункции в популяции, а во-вторых, сконцентрировать внимание медицинской общест-венности над проблемой сохранности функции почек не только при первичной почечной патологии, но и при других заболеваниях, где почки являются органом-мишенью. В недавно законченных крупномасштабных исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) и INSIGHT (Intervention as a goal in Hypertension Treatment) было установлено, что начальное снижение функции по-

чек (клиренс креатинина < 60 мл/мин, что соответствует III стадии ХБП; см. табл.1) у больных с адекватно леченной эссенциальной гипертензией отмечается в 13 – 30% случаев [6, 7]. В одном из объединенных когортных исследований было показано, что даже «высокое нормальное артериальное давление» сопряжено с высоким риском развития ХБП [8]. В настоящее время можно считать доказанным, что артериальная гипертензия любой степени является ведущим фактором риска развития терминальной почечной недостаточности. Например, в США гипертоническая нефропатия является второй по частоте причиной терминальной почечной недостаточности, причем частота выявления ее новых случаев с 1990 по 2001 год возросла на 50% и составила 89 на 1 млн. населения [9]. Современные данные говорят о том, что наиболее ранним признаком поражения гломерулярного барьера при эссенциальной гипертензии и сахарном диабете, задолго до снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), является микроальбуминурия (МАУ) [10]. Микроальбуминурию, т.е. выделение с мочой минимальных количеств альбумина (в пределах 30 – 300 мг/сут), можно выявить только с помощью специальных методов исследования. Обычные биохимические способы оценки протеинурии в этих случаях оказываются несостоятельными.

По данным крупных многоцентровых исследований оказалось, что МАУ выявляется у 20 – 30%

лиц с артериальной гипертензией (PREVEND, LIFE), у 25 – 40% пациентов с диабетом I или II типа (AUSDIAB, DEMAND) и даже у 5 – 7% лиц в общей популяции условно здорового населения (PREVEND, HAND, AUSDIAB) [11]. Развитие МАУ связано практически со всеми компонентами метаболического синдрома [12] и отмечается при табакокурении [13]. Считается, что МАУ отражает наличие в организме генерализированной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе, как увеличения риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, так и поражения почек с развитием почечной недостаточности [14]. В настоящее время интенсивно изучается вопрос: в какой мере микроальбуминурия в общей популяции населения отражает риск формирования ХБП, включая стадию почечной недостаточности? Таким образом, артериальная гипертензия и микроальбуминурия (протеинурия) могут быть одновременно причислены как к факторам риска сердечно-сосудистой патологии, так и к факторам риска хронической болезни почек. Аналогичная ситуация прослеживается и в отношении других факторов риска, которые долгое время никак не соотносились с почечной патологией. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что ожирение или избыточная масса тела (индекс массы тела > 30 кг/м²) определяют высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции населения [15, 16]. В последние годы установлено,

что ожирение является независимым фактором риска, предсказывающим развитие терминальной почечной недостаточности в общей популяции [17]. Конечно, популяционное значение ожирения в отношении сердечно-сосудистой и почечной патологий во многом определяется состояниями с ним ассоциированными – сахарным диабетом типа 2, артериальной гипертонией, дислипидемией [18]. Тем не менее, развитие специфической нефропатии при ожирении (особая форма фокально-сегментарного гломерулосклероза) возможно и при отсутствии выше указанных состояний, причем заболеваемость ею за последние 15 лет возросла в 10 раз [19]. Данные многочисленных экспериментальных исследований связывают развитие гломерулосклероза при ожирении с гиперфильтрацией

Классификация хронической болезни почек (NKF K/DOQI GUIDELINES)

| Стадия | Описание | СКФ (мл/мин) |
|--------|---|--------------|
| 0 | Факторы риска | ≥90 |
| 1 | Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ | ≥90 |
| 2 | Легкая степень снижения СКФ | 60-89 |
| 3 | Средняя степень снижения СКФ | 30-59 |
| 4 | Тяжелая степень снижения СКФ | 15-29 |
| 5 | Хроническая почечная недостаточность | <15 |

Таблица 1

Клинические критерии метаболического синдрома ATP III (Adult Treatment Panel) [27]

| Фактор риска | Значение |
|--|---------------------------|
| Сочетание любых трех факторов риска | |
| - Абдоминальное ожирение | |
| - окружность талии | |
| мужчины | >102 см |
| женщины | >88 см |
| - Уровень триглицеридов | >150 мг/дл (1,7 ммоль/л) |
| - Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) | |
| мужчины | < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) |
| женщины | < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) |
| - Артериальное давление | ≥ 130/ ≥85 мм рт. ст. |
| - Уровень глюкозы крови натощак | ≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л) |

Таблица 2

в нефроне [20]. Возможно, этим объясняется наличие положительной корреляционной зависимости между индексом массы тела и СКФ, выявляемой в эпидемиологических исследованиях [21]. С другой стороны, лечебные меры, направленные на снижение массы тела, приводят к нормализации СКФ [18, 21].

Табакокурение и дислиппротеидемия, являющиеся классическими факторами риска сердечно-сосудистой патологии, в общей популяции населения также связаны с большой частотой выявления ХБП. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что курение – это дозозависимый фактор риска снижения СКФ и появления микроальбуминурии [22]. Причем, у мужской части населения курение ассоциируется с более тяжелыми нарушениями функции почек [23]. Известно, что гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания, а гиполипидемическая терапия (преимущественно статины) способствует сохранению функции почек [24]. Однако лишь в последнее время внимание исследователей было обращено на изучение связи между дислиппротеидемией и функциональным состоянием почек у лиц без первичной органной патологии почек. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что гиперхолестеринемия [25], гипертриглицеридемия [26] и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [25] являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здорового населения. При обследовании 8592 человек в возрасте от 28 до 75 лет (исследование PREVEND: prevention of renal and vascular end-stage disease) между уровнем триглицеридов крови и клиренсом креатинина была выявлена отрицательная корреляционная зависимость, а отношение холестерин/холестерин липопротеидов высокой плотности, напротив, положительно коррелировало с функцией почек [21]. Полученные данные с высокой долей вероятности позволяют говорить о дислиппротеидемии как обособленном факторе риска хронической болезни почек.

Опыт профилактической кардиологии наглядно демонстрирует, что вероятность развития сердечно-сосудистой патологии резко возрастает в случае сочетания различных факторов риска. Наиболее характерным

примером, подтверждающим этот тезис, является метаболический синдром, привлекающий внимание исследователей не только потому, что предшествует сахарному диабету второго типа, но и вследствие того, что многократно увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии [27]. В настоящее время получили распространение две классификации метаболического синдрома: одна из них предложена американской национальной программой по контролю за уровнем холестерина (табл. 2), а другая, более расширенная, Всемирной организацией здравоохранения (табл. 3). Как видно, многие из описанных нами ранее факторов риска входят в состав метаболического синдрома, при этом абдоминальное ожирение занимает ключевую позицию. Объяснением этому служат несколько причин. Во-первых, именно абдоминальное ожирение в большей степени ассоциируется со снижением скорости клубочковой фильтрации [28], во-вторых, абдоминальная жировая клетчатка является основным местом продукции цитокинов, определяющих формирование эндотелиальной дисфункции [29]. И, в-третьих, при интраабдоминальном ожирении снижается продукция адипонектина и адипоцитарного гормона, которые обладают противовоспалительными эффектами [18, 29]. Распространенность ХБП, оцениваемая по снижению СКФ (<60 мл/мин) и микроальбуминурии, нарастает пропорционально увеличению числа факторов риска, составляющих метаболический синдром. Так, распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин) в



Рис. 1. Факторы риска прогрессирования хронических заболеваний почек.

Клинические критерии метаболического синдрома ВОЗ [27]

- Инсулинорезистентность, определяемая по наличию хотя бы одного из нижеприведенных критериев:
 - Сахарный диабет 2 типа
 - Высокий уровень глюкозы натощак
 - Нарушение толерантности к глюкозе
 - Гиперинсулинемия у больных с эугликемией
- Наличие, по крайней мере, двух факторов риска из перечисленных ниже:
 - Прием гипотензивных средств и/или высокое АД (≥ 140 мм рт. ст. – систолическое или ≥ 90 мм рт. ст. – диастолическое)
 - Уровень триглицеридов плазмы крови ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л)
 - Уровень ХС-ЛВП < 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) у мужчин и < 39 мг/дл (1,0 ммоль/л) у женщин
 - Индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² и/или отношение окружности талии к окружности бедер $> 0,9$ у мужчин и $> 0,85$ у женщин
 - Экскреция альбумина с мочой* > 20 мг/мин или отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/г

Примечание. * – микроальбуминурия

Влияние функции почек на частоту сердечно-сосудистых осложнений у лиц с дисфункцией левого желудочка

| Исследование | Год | Число пациентов | Отношение рисков СС осложнений на каждые 10 мл/мин падения СКФ |
|--------------|------|-----------------|--|
| SOLVD | 2001 | 6635 | 1,1 |
| TRACE | 2002 | 6252 | 1,2 |
| SAVE | 2003 | 2184 | 1,5 |
| VALLIANT | 2003 | 14527 | 1,1 |

Примечание. SOLVD – The Studies Of Left Ventricular Disfunction; TRACE – Trandolapryl Cardiac Evaluation; SAVE – Survival and Ventricular Enlargement; VALLIANT – Valsartan in Acute Myocardial Infarction.

общей популяции увеличивалась с 0,9%, в случае наличия одного фактора риска, до 9,2%, если присутствовали все пять признаков метаболического синдрома. Соответственно этому распространенность микроальбуминурии возрастала с 4,9% до 20,1% [30].

Таким образом, большинство из известных в настоящее время сердечно-сосудистых факторов риска одновременно являются и факторами риска возникновения ХБП. В связи с этим, актуальной проблемой на сегодняшний день является первичная профилактика ХБП у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Сама постановка такого вопроса не вызывает особых возражений ни у нефрологов,

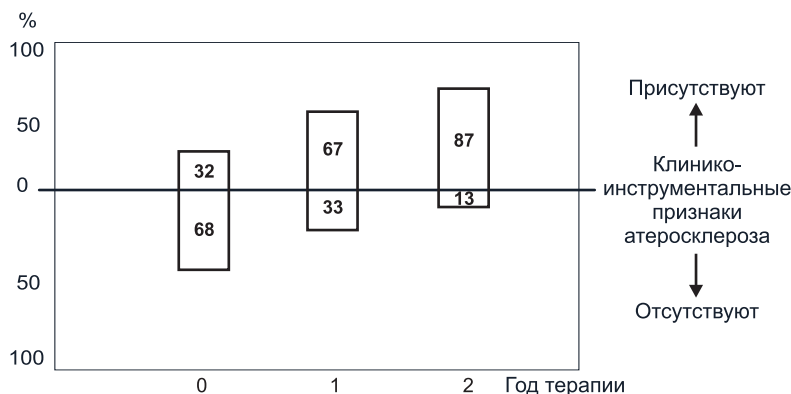


Рис. 2. Атерогенез у больных на гемодиализе (собственные данные; n=76)

Таблица 3

ни у кардиологов, так как полностью совпадает с классическими представлениями врача о почке как органе-мишени, по крайней мере при артериальной гипертензии, и при другой сосудистой патологии. Однако при такой постановке вопроса мы невольно отводим почке пассивную роль в сердечно-сосудистом континууме [3], подсознательно считая ее «жертвой обстоятельств». С этим трудно согласиться, так как данные научных исследований последних лет, в том числе крупномасштабных, допускают наличие обратной зависимости, т.е. влияние почечной патологии, на частоту выявления сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 4

На связь почечной патологии и сердечно-сосудистых заболеваний впервые было обращено внимание в 1974 году, когда А. Lindner и соавт. [31] сообщили о том, что более 50% летальных исходов у больных на гемодиализе обусловлено сердечно-сосудистыми осложнениями, в основе которых лежало атеросклеротическое поражение сосудов. Современные данные говорят о том, что почти 45% летальных исходов в этой популяции пациентов обусловлены поражениями сердечно-сосудистой системы, причем 20% из них представлены острым инфарктом миокарда [32]. Риск смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний у гемодиализных больных в 10–30 раз выше, чем в общей популяции [33]. Приведенные данные могут указывать на ускорение процессов атерогенеза у пациентов, получающих гемодиализную терапию. По нашим сведениям, частота выявления клинико-инструментальных признаков атеросклероза за 2 года гемодиализной терапии возрастает с 32 до 87% [34] (рис. 2). Считается, что причиной этого могут быть дислиппротеидемия, окислительный и воспалительный стрессы, изменения гемодинамики и прочие факторы, так или иначе связанные с уремией или с самой гемодиализной процедурой [34,35].

При терминальной почечной недостаточности сосуществуют два процесса: атеросклероз и артериосклероз, причем последний обусловлен, как ге-

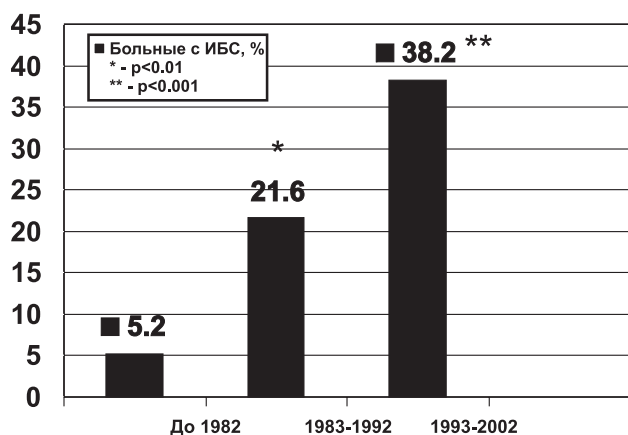


Рис. 3. Доля больных с ИБС к моменту начала диализа в разные годы (собственные данные).

модинамическими (анемия, артериальная гипертензия), так и метаболическими факторами (кальцификация сосудов, воздействие паратгормона, гомоцистеина, асимметричного диметиларгинина и пр.), напрямую связанными с самой уремией [35]. Неслучайно, что еще до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) при терминальной почечной недостаточности в 38,2% случаев диагностируется ИБС (рис. 3), у 40% больных выявляется застойная сердечная недостаточность, а у 10% пациентов в анамнезе присутствует инсульт или транзиторная ишемическая атака [36].

Застойная сердечная недостаточность и терминальная почечная недостаточность имеют настолько тесные патогенетические связи, что их сосуществование получило название тяжелого кардио-ренального синдрома (*severe cardiorenal syndrome*) [37]. Высокая частота кардиоваскулярных заболеваний у больных с терминальной почечной недостаточностью привлекла внимание исследователей к проблеме поражения сердечно-сосудистой системы у больных ХБП на ранних стадиях, т.е. при умеренно сниженных значениях СКФ (в пределах 50-60 мл/мин), когда уровень креатинина в сыворотке крови нормальный или незначительно повышен.

В одном из крупных исследований (*Cardiovascular Heart Study*) было установлено, что у лиц 65 лет и старше умеренное снижение функции почек сопровождалось увеличением распространенности артериальной гипертензии (с 36% до 55%), ИБС (с 13% до 26%), сердечной недостаточности (с 3% до 8%). При этом увеличивалась как общая, так и *de novo* сердечно-сосудистая заболеваемость [38]. В другом крупномасштабном исследовании ARIS (*The Atherosclerosis risk in Communities*), включавшем лиц в возрасте 45-64 лет, наличие ХБП ассоциировалось с увеличением распространенности ИБС (с 4,4% до 11%), церебро-васкулярных заболеваний

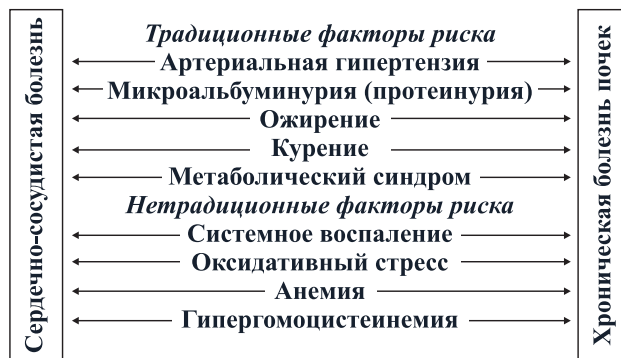


Рис. 4. Основные факторы риска сердечно-сосудистой болезни и хронической болезни почек.

(с 4,4% до 10%) и сахарного диабета (с 13% до 24%) [39]. Итоги крупного популяционного проспективного исследования, проведенного в датском городе Ноорп, показали, что у лиц в возрасте от 50 до 75 лет риск сердечно-сосудистой летальности увеличивался на 26% на каждые 5 мл/мин снижения СКФ. Это соответствует почти двукратному увеличению смертности от сердечно-сосудистой патологии при снижении базальной СКФ на 20 мл/мин [40]. Еще более впечатляющее влияние функции почек на прогноз было отмечено у лиц с исходной сердечно-сосудистой патологией и дисфункцией левого желудочка (табл. 4) [41-44]. Во всех четырех крупных исследованиях снижение СКФ ниже 60 мл/мин ассоциировалось с высокой летальностью вследствие сердечно-сосудистых осложнений, и это не зависело от других сопутствующих заболеваний или факторов [44]. Умеренное снижение функции почек (СКФ < 70 мл/мин) у лиц с острым коронарным синдромом, вне зависимости от положения S-T сегмента, сопровождается более высокой частотой летальности и повторных инфарктов на 30-й и 180-й день наблюдения [45]. У лиц с нестабильной стенокардией или с острым инфарктом миокарда снижение функции почек является предиктором левожелудочковой сердечной недостаточности и кардиолетальности [46]. Вопрос о взаимоотношении функции почек и сердечно-сосудистой патологии в настоящее время продолжает интенсивно изучаться, но уже имеющиеся данные позволяют прогнозировать наличие достоверной обратной связи между значениями СКФ и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний или их осложнений [47]. Как уже указывалось ранее, сердечно-сосудистая патология при ХБП представлена двумя во многом взаимообуславливающими друг друга процессами: атеросклерозом и артериосклерозом сосудов [35].

В атерогенезе при ХБП можно обсуждать несколько причин. Во-первых, число традиционных факторов риска атеросклероза нарастает по мере

снижения функции почек. Это касается, прежде всего, артериальной гипертензии, дислиппротеидемии, альбуминурии [44], которые при почечной недостаточности приобретают свои особенности. Так, в генезе артериальной гипертензии все большую роль начинает играть фактор объемной перегрузки, способствующий ремоделированию сосудов, которое в свою очередь сопровождается увеличением постнагрузки на миокард левого желудочка (вследствие потери эластичности сосудов) и вызывает его гипертрофию [35]. Уменьшение эластических свойств сосудов (определяемых также сопутствующей кальцификацией) приводит к нарушению их демпферных свойств, что инструментально оценивается по увеличению скорости распространения пульсовой волны [44]. При обследовании 1290 больных с эссенциальной артериальной гипертензией и начальными стадиями ХБП, вне зависимости от уровня АД и влияния других традиционных факторов риска, между уровнем СКФ и скоростью распространения пульсовой волны выявлялась отрицательная корреляционная зависимость [48]. Увеличение скорости распространения пульсовой волны является предиктором сердечно-сосудистых осложнений [49]. С нарушением демпферных свойств сосудов также патогенетически связано увеличение пульсового давления – феномена, часто регистрируемого на поздних стадиях ХБП и являющегося независимым предиктором сердечно-сосудистой летальности [50].

На самых начальных стадиях ХБП (\downarrow СКФ до 60 мл/мин) появляются специфические сдвиги в липидном и липопротеидном спектрах плазмы крови. В такой ситуации снижается уровень ЛВП (α -холестерина), увеличивается концентрация триглицеридов, нарастает содержание в плазме крови липопротеидов промежуточной плотности и окисленных форм липопротеидов низкой плотности (о-ЛНП), обладающих повышенной атерогенной активностью [51,52]. По мере дальнейшего снижения функции почек (III – IV стадии ХБП) появляются симптомы системного воспаления и окислительного стресса [34], которые, в свою очередь, приводят к белково-энергетической недостаточности и к снижению синтеза холестерина. Именно на этих стадиях ХБП регистрируется нормо- и гипохолестеринемия, однако несмотря на это процессы атерогенеза продолжают прогрессировать вследствие высокой концентрации о-ЛНП [51,52].

Альбуминурия нарастает по мере прогрессирования ХБП, а ее связь с сердечно-сосудистой патологией становится еще более тесной и очевидной [44].

Несмотря на прочную доказательную базу, объяснить ускоренное развитие атеросклероза при ХБП только с позиций воздействия традиционных факторов риска не представляется возможным. Во-первых, распространенность сердечно-сосудистых болезней и заболеваемость ими при ХБП оказываются значительно выше, чем это можно было бы ожидать, исходя из воздействия традиционных факторов риска [44]. Во-вторых, начальные стадии ХБП сопровождаются увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости от действия традиционных факторов риска, что позволяет расценивать саму ХБП в качестве причины ускоренного развития атеросклероза. Последнее обстоятельство, по-видимому, объясняется теми метаболическими сдвигами, которые сопутствуют снижению функции почек и которые обеспечивают при ХБП преобладание других факторов риска атерогенеза, называемых в кардиологии нетрадиционными: системное воспаление, окислительный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия [53].

Впервые внимание исследователей к проблеме системного воспаления у больных с терминальной почечной недостаточностью было привлечено на примере пациентов, получающих лечение гемодиализом. Оказалось что у 35–46% больных, находящихся на гемодиализе, уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови превышает верхний предел нормальных значений [34, 54, 55]. Объясняется это двумя причинами. Во-первых, при гемодиализе происходит прямой контакт периферических мононуклеаров с синтетическим материалом диализных мембран и кровопроводящих магистралей, что приводит к их активации и к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов [56]. Во-вторых, эндотоксины и фрагменты бактериальных липополисахаридов, содержащиеся в диализирующем растворе, в результате обратной диффузии или даже фильтрации при некоторых методах гемодиализной терапии поступают в кровяной ток и стимулируют макрофаги к синтезу провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) [57]. В ответ на контакт с провоспалительными цитокинами гепатоциты синтезируют белки острой фазы, в том числе СРБ [57]. Признаки системного воспаления отмечаются у больных с ХБП и на более ранних стадиях, еще задолго до начала ЗПТ [58]. Причиной тому может служить снижение клиренса провоспалительных молекул, накопление в организме конечных продуктов гликозилирования (особенно при сахарном диабете), которые в свою очередь инициируют воспаление [59]. К тому же сам процесс прогрессирования гломеруло- и тубулоинтерстици-

ального склероза является в конечном итоге иммунокомпетентной воспалительной реакцией [14]. Кроме того, следует принимать во внимание высокий процент сопутствующих заболеваний при ХБП, в том числе инфекционной этиологии.

В наиболее ранних наблюдениях было показано, что СРБ является предиктором неблагоприятных исходов при стабильной и нестабильной стенокардии [60]. В дальнейшем в большинстве эпидемиологических исследований была доказана роль СРБ в качестве предиктора острого инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических сосудов, пораженных атеросклерозом [14].

С-реактивный белок выступает не только в роли маркера или предиктора осложнений атеросклероза, но и непосредственно участвует в его патогенезе. Так, СРБ включается в состав атером, облегчает диффузию и связывание ЛНП макрофагами в сосудистой стенке, приводит к развитию нестабильного состояния атеросклеротической бляшки, провоцируя тем самым тромбоз сосудов [61]. В недавно законченном крупном, многоцентровом исследовании MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) у лиц уже с начальными стадиями ХБП (СКФ < 60 мл/мин) отмечались высокие значения СРБ, и относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у них был в 1,73 раза выше, чем у пациентов с сохранной СКФ и с нормальном уровнем СРБ [58].

Следует также принимать во внимание и тот факт, что системное воспаление сопровождается изменениями в белковом метаболизме, приводит к увеличению катаболизма белка в организме и в конечном итоге к белковой недостаточности, которая нередко выявляется при ХБП. Главным ее признаком является гипоальбуминемия, которая является предиктором летальных исходов у больных с ХБП, особенно на гемодиализе [62].

Прямую связь с системным воспалением имеет оксидативный стресс, под которым понимают нарушение баланса между про- и антиоксидантами. У больных ХБП, начиная с ранних стадий, отмечается увеличение в крови прооксидантных субстанций, генерируемых активированными (в том числе и воспалением) нейтрофилами [63]. Окислительное повреждение ЛНП и эндотелиоцитов инициирует и способствует прогрессированию атеросклеротического процесса [64].

Анемия – другой важный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, как у больных с ХБП, так и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [65]. На каждый 1% уменьшения гематокрита при ХБП приходится 3% увеличения риска смертности [41]. Анемия при ХБП является

причиной гипертрофии и дилатации левого желудочка, участвует в процессах ремоделирования сосудов, способствует прогрессированию склероза почечной ткани [41, 65].

По мере падения функции почек нарушается обмен серосодержащих аминокислот и гомоцистеина [66]. Установлено, что у больных ХБП на каждый 1 мкмоль увеличения концентрации гомоцистеина в крови риск сосудистых осложнений возрастает на 1% [66]. Механизм участия гомоцистеина в поражении сосудистого русла и в атерогенезе при ХПН окончательно не изучен [53]. Известно, что гомоцистеин способствует пролиферации гладкомышечных клеток, инициирует образование окисленных форм ЛНП, сопровождается генерализированной эндотелиальной дисфункцией, активирует тромбоциты и коагуляционный каскад [66]. В настоящее время в связи с отсутствием научных исследований на эту тему трудно прогнозировать результаты фармакологического воздействия на гипергомоцистеинемию у больных с ХБП.

Анализ приведенных в данной статье фактов позволяет авторам подойти к проблеме кардиоренальных взаимоотношений более широко, вывести ее из жестких рамок рассмотрения сердечно-сосудистых заболеваний (сердечной недостаточности, в частности) при терминальной уремии (кардио-ренальный синдром). Очевидно, что почка – это многофункциональный орган, который не может рассматриваться только в качестве точки приложения патологических воздействий (орган-мишень). Взаимоотношения почки с патологией сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и чаще всего выстраиваются по механизму обратной связи. Существование и функционирование обратной связи, в свою очередь, поддерживают факторы риска, действующие двуплоскостно и придающие всей кардио-ренальной системе патогенетическую устойчивость (рис. 4). Взаимообусловленность патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек, клиническая предсказуемость конечных результатов, позво-

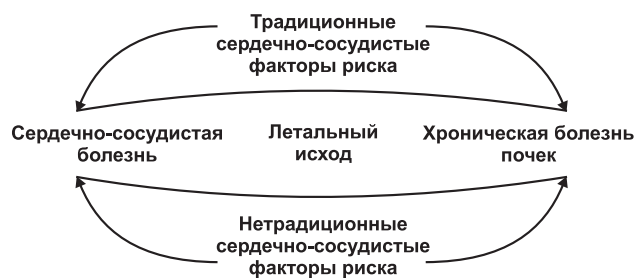


Рис. 5. Кардио-ренальный континуум.

ляют рассматривать кардио-ренальные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих своеобразный порочный круг, т.е. как кардио-ренальный континуум (рис. 5). Раскрытие роли факторов риска открывает перспективы первичной профилактики не только сердечно-сосудистых заболеваний, что уже давно является клиническим стандартом в кардиологии, но и хронической болезни почек. Более глубокое понимание кардио-ренальных взаимоотношений позволит преодолеть «терапевтический нигилизм» в отношении больных, как с начальной стадией ХБП, так и получающих заместительную почечную терапию. Такой подход будет способствовать улучшению выживаемости, качества жизни и снижению затрат на лечение пациентов с различными осложнениями как со стороны почек, так и сердечно-сосудистой системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есяян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
- Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1955; 1: 33-42
- Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ. Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной гипертонией: клинические проявления и лекарственная терапия. *Нефрология* 2004; 8(3): 15-21
- Смирнов АВ, Есяян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
- National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266
- Ruelope ZM, 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: 218-225
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356 (9228): 366-372
- Haroun NK, 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: 2934-2941
- U.S. Renal Data System. USDRS 2001. Annual Data Report, Bethesda, M.D., National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2001
- Ritz E, Dikow R, Ruelope LM. Renal dysfunction as a cardiovascular risk factor. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 365-368
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; 77(6): 20-27
- Halimi JM, Forhan A, Balkan B et al. Is microalbuminuria an integrated risk marker for cardiovascular disease and insulin resistance in both men and women? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 139-146
- Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663-1672
- Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HX et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 497-508
- Zavie CJ, Milani RV. Obesity and cardiovascular disease: the Hypocrates paradox? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 677-679
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 48: 1439-1444
- Stendel B, Tarver-Carr ME, Powe NR et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003; 14: 479-487
- Краснова ЕА, Моисеев СВ, Фомин ВВ. Нефрологические аспекты проблемы ожирения. *Клин мед* 2005; 83 (4): 9-14
- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509
- de Jong PE, Verhave JC, Pinto-Siestma SJ et al. Obesity and target organ damage: the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 [Suppl 4]: S21-S24
- Verhave JC, Hillege HZ, Burgerhof GM et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005; 67: 1967-1973
- Pinto-Siersma SJ, Mulder J, Janssen WM et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 133: 585-591
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BZ et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18
- Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269
- Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2084-2091
- 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: 293-301
- Crundy SM, Brewer HB, Cluman JI et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438
- Pinto-Siersma SJ, Navis G, Janssen WM et al. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 733-741
- Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Philajamaki J et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 3842-3848
- Chen J, Munter P, Hamm LZ et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174
- Linder A, Charka B, Sherrazd DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 679-701
- U.S. Renal Data System. USDR 2000 Annual Data Report, Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2000.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: S16-S23
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Мнускина ММ. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2002; 7 [Прил 1]: 7-13
- Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Дзигоева МЮ. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. *Клин мед* 2005; 2: 16-21
- U.S. Renal Data System. USDR 2000 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health. 2003; 1-560
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA et al. The

severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *Eur Heart J* 2005; 26: 11- 17

38. Majunath G, Tighionart H, Cores F. Level of kidney function as a risk factors for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63: 1121- 1129

39. Majunath G, Tighionart H, Ibrahim H et al. Level of Kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47- 55

40. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402- 1407

41. Al Ahmad A, Rand WM, Manjunath G et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 955- 962

42. Sorensen CR, Brendorp Brask-Madsen C et al. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 948-952

43. Anavekar NS, Me Murray JV, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 13

44. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66 [Suppl 92]: S11- S15

45. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K et al. GUSTO- IIb, GUSTO-III, PURSUIT, and PARAGON-A Investigators: Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 974- 980

46. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA et al. TIMI Study Group: Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1535- 1543

47. Zoccali C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 11]: 50- 54

48. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001; 59: 1834- 1841

49. Safar ME, Henry O, Meanme S. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 295- 298

50. Goldsmith D, MacGinley R, Smith A, Covic A. How important and how treatable is vascular stiffness as a cardiovascular risk factor in renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 965- 969

51. Sarnak MJ, Cornado BE, Greene T et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002; 57: 327- 335

52. Смирнов АВ. Уремическая дислиппротеинурия. *Нефрология* 1998; 2(1): 15-21

53. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9(2): 48-52

54. Owen WF, Zowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627- 636

55. Zimmerman J, Herrlinger S, Pruy A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648- 658

56. Schindler R, Boenish O, Fisher C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* 2000; 53: 452

57. Pertosa G, Gesuado Z, Boffalico D, Schena EP. Endotoxins modulate chronically tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 release by uremia monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 328- 333

58. Menon V, Wang X, Green T et al. Relation skip between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 44- 52

59. Friedman EA. Advanced glucation end products diabetic nephronaphy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 [Suppl 3]: S1

60. Zingo G, Biasucci ZM, Gallimore JR et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417- 424

61. Arein M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001; 59: 407- 414

62. Zindholm B, Heimburger Q, Stenvinkel P. What are the causes of protein – energy malnutrition in chronic renal insufficiency? *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 422- 425

63. Ward R, Me Zeish K. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1697- 1702

64. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 916- 924

65. Hegarty J, Foley RN. Anaemia, renal insufficiency and cardiovascular outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 [Suppl 1]: 102- 104

66. Friedman AN, Boston AG, Selhub J et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181- 2189

Поступила в редакцию 18.06.2005 г.