

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Ж. Кобалава, доктор медицинских наук, профессор,

С. Виллевалде, доктор медицинских наук,

М. Ефремовцева, кандидат медицинских наук,

Е. Тюхменев, А. Клименко

РУДН, Москва

E-mail: villeveldes@mail.ru

Рассматриваются кардиоренальные синдромы – патологические процессы, развивающиеся в сердце или почках, при которых острая или хроническая дисфункция одного органа приводит к острой или хронической недостаточности другого; их распространенность, прогностическое значение, патофизиологические механизмы, подходы к диагностике.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, острая сердечная недостаточность, острое почечное повреждение, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек.

Кардиоренальные взаимодействия привлекают в последние годы все большее внимание, что обусловлено значительным ростом распространенности сердечно-сосудистой и почечной патологии, сахарного диабета (СД), ожирения, увеличением продолжительности жизни больных при этих заболеваниях и все более частым применением интервенционных методов обследования и лечения [1–3]. Даже незначительное почечное повреждение (как острое, так и длительно существующее) ассоциируется с увеличением общей и сердечно-сосудистой летальности. Необходимость раннего выявления почечной дисфункции с целью своевременной профилактики и лечения осложнений и терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) стала основанием для появления в 2002 г. концепции хронической болезни почек (ХБП) [4]. Экспертами Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI) разработано более общее, чем острая почечная недостаточность, понятие острого почечного повреждения (ОПП). Для раннего выявления, оценки тяжести и лечения острой почечной дисфункции предложена многоуровневая классификационная система RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease), в последующем модифицированная экспертной группой Acute Kidney Injury Network (AKIN) [5, 6].

Появление таких наднозологических понятий, как кардиоренальный синдром – КРС (Ledoux P., 1951), кардиоренометаболический синдром (Palaniappan L. et al., 2003), кардиоренальный анемический синдром, (Silverberg D., 2003) и кардиоренальный континуум (Dzau V. et al., 2005), подтверждает значимость кардиоренальных взаимодействий

и необходимость раннего выявления нарушений функционального состояния почек и сердца для стратификации риска, определения стратегии и тактики лечения [7–10]. Об этом же свидетельствуют эволюция почечного раздела рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ), появление совместных рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек и прогнозированию сердечно-сосудистого риска [11–13].

Ранее под КРС понимали нарушение функции неизменной почки при наличии кардиальной патологии; при этом подразумевалось, что при адекватной сердечной деятельности та же почка функционировала бы нормально [14]. В настоящее время эта концепция пересматривается. На согласительной конференции ADQI C. Ronco и соавт. была представлена классификация КРС с выделением 5 клинических типов [15].

Согласно предложенному определению, КРС – это патологические взаимообусловленные состояния с вовлечением сердца и почек, развивающиеся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого. Таким образом, КРС включают в себя острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КРС

КРС 1-го типа (острый кардиоренальный) характеризуется внезапным ухудшением сердечной деятельности, приводящим к ОПП, встречается при остром коронарном синдроме в 9–19%, при кардиогенном шоке – в 70% случаев (рис. 1). Острая декомпенсация (ОД) хронической сердечной недостаточности (ХСН) осложняется ОПП у 24–45% больных. Острая почечная дисфункция обычно развивается в начальные сроки госпитализации: в 50% случаев – в первые 4 дня, в 70–90% – в первые 7 дней. У таких пациентов часто в анамнезе имеются хронические нарушения функции почек, предрасполагающие к развитию ОПП [16, 17].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что развитие ОПП ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистой и общей смертности, более продолжительной госпитализацией и частотой повторных госпитализаций, прогрессированием ХБП до IV–V стадий при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, чрескожных коронарных вмешательствах и аортокоронарном шунтировании [18–21]. При сердечной недостаточности летальность обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Острое повреждение почек протекает более тяжело у пациентов с пониженной, чем с сохранной ФВ.

Риск неблагоприятных исходов повышается независимо от транзиторности/устойчивости ОПП. Даже незначительное повышение уровня креатинина сыворотки на 0,3 мг/дл (26,6 мкмоль/л) ассоциируется с увеличением смертности. Подтверждено наличие биологического градиента: более тяжелое ОПП ассоциируется с более высоким риском смерти.

КРС 2-го типа (хронический кардиоренальный) характеризуется наличием хронической патологии сердца (например, ХСН), приводящей к прогрессированию ХБП

(рис. 2). Нарушение функции почек широко распространено среди пациентов с ХСН (45–63,6%) и является независимым негативным прогностическим фактором развития систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, сердечно-сосудистой смерти [22, 23]. Высокая значимость этого синдрома в современной медицине подтверждается созданием Национальным институтом сердца, легких и крови (США) в августе 2004 г. рабочей группы (Working Group on Cardio-Renal Connections in Heart Failure by the National Heart, Lung and Blood) по кардиоренальным взаимодействиям при сердечной недостаточности. У больных с врожденными пороками сердца распространенность почечной дисфункции составляет <50%, СКФ <60 мл/мин на 1,73 м² – 9%. Вероятность развития почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем в популяции. По данным регистра NHANES III, сочетание любых 2 факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности развития ХБП со снижением СКФ <60 мл/мин в 3,7 раза большей, чем при сохранной функции почек. Даже у пациентов с АД в пределах 130–139/85–89 мм рт. ст. вероятность появления микроальбуминурии (МАУ) увеличивается в 2,13 раза по сравнению с таковой при нормальных значениях АД. Выявлен биологический градиент между выраженностью хронической почечной дисфункции и ухудшением клинических исходов.

Существуют трудности в разделении КРС 2-го (хронический кардиоренальный) и 4-го (хронический ренокардиальный) типа, поскольку не всегда можно определить, ухудшение функции какого органа первично. В различные временные периоды заболевания возможна трансформация острого и хронического КРС (типы 1-й и 2-й).

КРС 3-го типа (острый ренокардиальный) характеризуется первичным внезапным нарушением функции почек (например, при остром гломерулонефрите или пиелонефрите, остром канальцевом некрозе, острой обструкции мочевыводящих путей), которое приводит к острому нарушению функции сердца (сердечной недостаточности, аритмиям, ишемии) (рис. 3). Распространенность острой дисфункции сердца при ОПП переменна. Это объясняется несколькими факторами: гетерогенностью предрасполагающих состояний, раз-

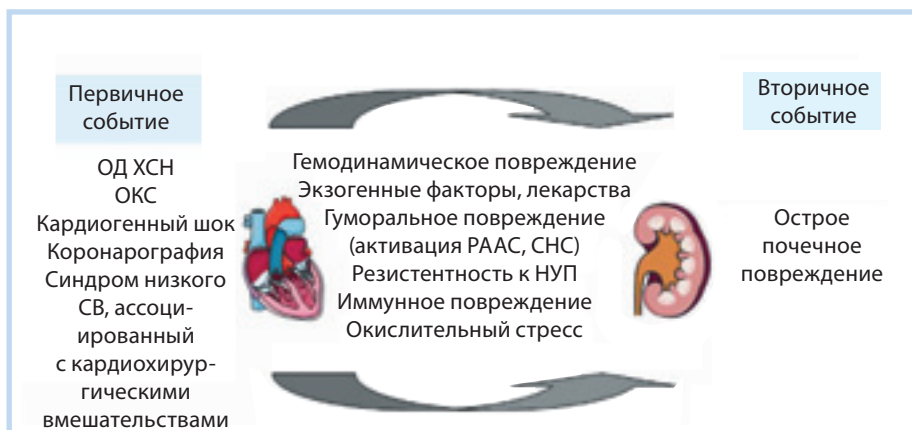


Рис. 1. КРС 1-го типа (острый кардиоренальный); ОКС – острый коронарный синдром; СВ – сердечный выброс; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СНС – симпатическая нервная система; НУП – натрийуретические пептиды

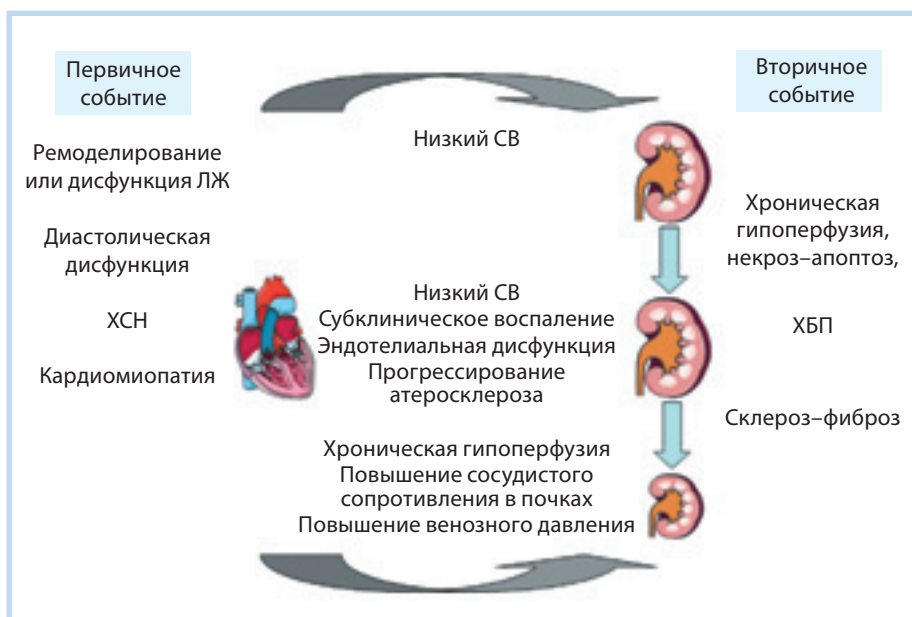


Рис. 2. КРС 2-го типа (хронический кардиоренальный)

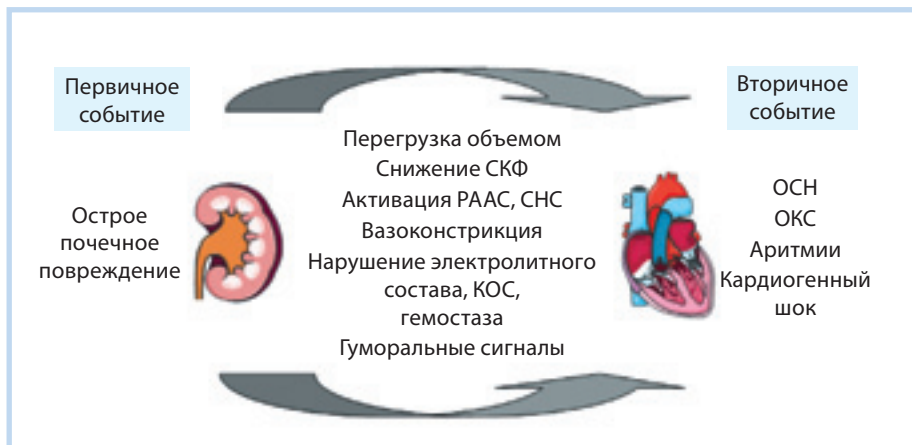


Рис. 3. КРС 3-го типа (острый ренокардиальный); ОСН – острая сердечная недостаточность; ОКС – острый коронарный синдром; КОС – кислотно-основное состояние

личиями методов оценки и критериев ОПП, различиями исходного риска для развития острой дисфункции сердца, отсутствием данных об острой дисфункции сердца в клинических исследованиях ОПП. Острое повреждение почек все чаще наблюдается у госпитализированных пациентов и пациентов отделений интенсивной терапии, достигая соответственно 9 и 35% [24, 25].

При КРС 4-го типа (хроническом ренокардиальном) первичное хроническое поражение почек приводит к нарушению функционального состояния сердца (гипертрофии желудочков, диастолической дисфункции и/или повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) (рис. 4). Распространенность хронических нефропатий в последние десятилетия увеличивается во всем мире, приобретая характер эпидемии.

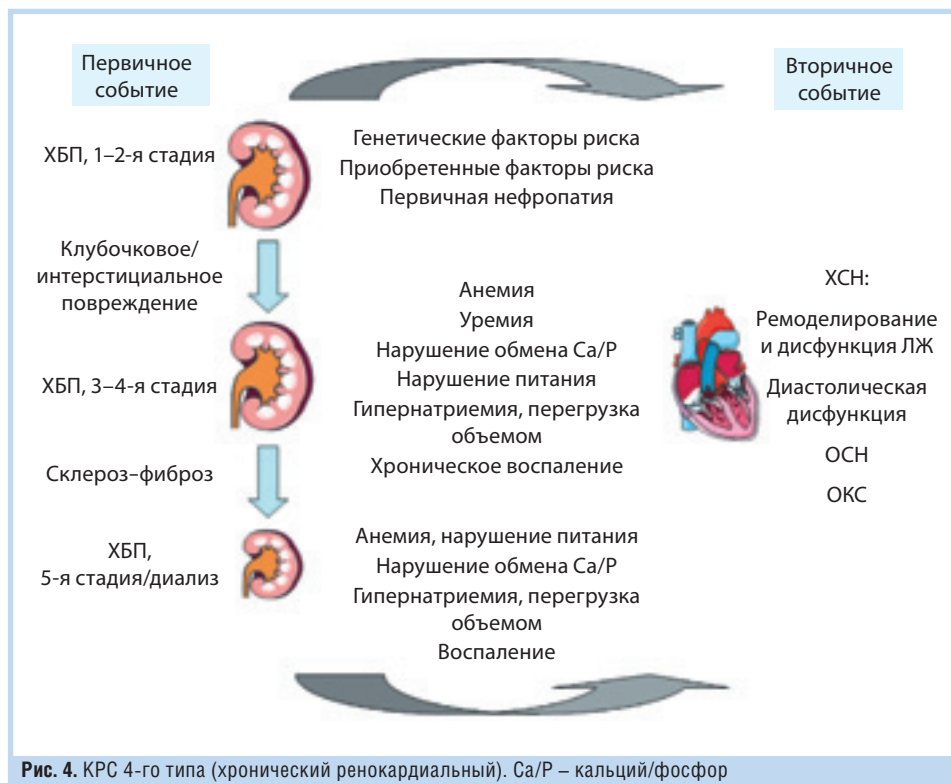


Рис. 4. КРС 4-го типа (хронический ренокардиальный). Са/Р – кальций/фосфор



Рис. 5. КРС 5-го типа (вторичный)

По данным различных популяционных регистров и исследований, распространенность почечной патологии в США, Европе и Японии составляет 10–13%, достигая в группах высокого риска 20% [26, 27]. Следует отметить, что рост числа больных с почечной патологией не связан с увеличением частоты таких почечных заболеваний, как гломерулонефрит, пиелонефрит или наследственные заболевания почек. Основной причиной поражения почек в последние годы являются СД типа 2 и АГ; заметную роль играют атеросклероз, ХСН и ожирение, т.е. заболевания, распространенность которых в последние десятилетия резко возрасло, достигнув в развитых странах не менее 40%.

Пациенты с ХБП характеризуются высоким сердечно-сосудистым риском. Установлено, что МАУ, протеинурия и снижение СКФ являются независимыми предвестниками сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [28, 29]. У пациентов с ХБП риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 10–20 раз по сравнению с сопоставимой по полу и возрасту группой без ХБП. При ТХПН частота выявления гипертрофии ЛЖ и ишемической болезни сердца составляет соответственно около 75 и 40%. Более половины смертей при ТХПН связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

КРС 5-го типа (вторичные кардиоренальные) характеризуются наличием сочетанной почечной и кардиальной патологии вследствие острых или хронических системных расстройств, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого и наоборот (рис. 5). Примерами таких заболеваний являются сепсис, СД, АГ, амилоидоз, системная красная волчанка, саркоидоз. При некоторых хронических заболеваниях (таких, как СД и АГ) может развиваться КРС 2-го и 4-го типа. Данные о распространенности 5-го типа КРС ограничены вследствие большого количества острых и хронических предрасполагающих состояний. Сепсис, особенно остро начавшийся, является наиболее частым и тяжелым состоянием, влияющим на функцию сердца и почек. Он может приводить к ОПП, одновременно вызывая нарушения функции миокарда. Распространенность ОПП при сепсисе составляет 11–64%, а частота повышения уровня тропонина – 30–80%; их сочетание ассоциируется с увеличением смертности (по сравнению с показателем при наличии одного из состояний) [30, 31].

ПАТОГЕНЕЗ КРС

Кардиоренальные взаимоотношения в условиях физиологической нормы представлены А. Guyton [32] в виде гемодинамической модели, в которой почки контролируют объем внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, а сердце – системную гемодинамику. Центральным звеном этой модели являются РААС, эндотелийзависимые факторы и их антагонисты – НУП и калликреин-кининовая система. При поражении одного из органов происходит активация РААС и симпатической нервной системы, развиваются дисфункция эндотелия 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. Таким образом, прямые и косвенные влияния каждого из пораженных органов на другой могут приводить к сочетанным расстройствам сердца и почек через сложные нейрогормональные механизмы обратной связи (см. рис. 1).

Развитие ОПП при остром КРС обусловлено нарушением перфузии почек вследствие снижения СВ и(или) значительного повышения венозного давления (см. рис. 1). Часто развивается резистентность к диуретической терапии, в таких случаях назначение высоких доз или комбинаций диуретиков может быть дополнительным ятрогенным фактором прогрессирования ОПП.

Механизмы, лежащие в основе хронического КРС, отличаются от механизмов острого КРС (см. рис. 2). Одним из основных факторов повреждения при хроническом КРС, прежде всего при ХСН, считается длительно существующая гипоперфузия почек, которой предшествуют микро- и макроангиопатии, хотя не удалось выявить связь между показателями центральной гемодинамики и уровнем креатинина сыворотки крови [33, 34]. Кроме того, для КРС 2-го типа характерны выраженные нейрогормональные нарушения: повышение продукции вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина, эндотелина), изменение чувствительности и/или высвобождения эндогенных вазодилататоров (НУП, оксида азота). Функциональное состояние почек также может ухудшаться вследствие терапии ХСН. Возрастает интерес к патогенетической роли относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина [35]. Активация рецепторов эритропоэтина в сердце играет роль в его защите от апоптоза, фиброза и воспаления.

При остром ренокардиальном синдроме (КРС 3-го типа) ОПП влияет на функциональное состояние сердца посредством нескольких механизмов, иерархия которых не установлена (см. рис. 3). Перегрузка жидкостью может привести к развитию отека легких, гиперкалиемия способствует возникновению аритмий и остановки сердца, а накопление уремических токсинов снижает сократительную способность миокарда и приводит к развитию перикардита. Развивающийся при почечной недостаточности ацидоз, способствуя появлению легочной вазоконстрикции и правожелудочковой недостаточности, оказывает отрицательный инотропный эффект и повышает риск развития аритмий. Кроме того, ишемия почек может сама по себе провоцировать воспаление и апоптоз кардиомиоцитов.

Особой формой КРС 3-го типа является стеноз почечных артерий. В патогенезе развития ОСН или ОД ХСН в таких

случаях 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 ишемия миокарда, обусловленная повышенной его потребностью в кислороде на фоне периферической вазоконстрикции.

При тяжелом ОПП, требующем заместительной почечной терапии, могут развиваться гипотония, нарушения ритма и проводимости, миокардиальная ишемия, обусловленные быстрым перемещением жидкости и электролитов при диализе.

ДИАГНОСТИКА КРС

Биомаркеры. Диагностика КРС на ранних стадиях позволяет своевременно начать лечение, предупредить развитие тяжелых осложнений и снизить летальность. Однако ранняя диагностика КРС 1-го и 3-го типов остается сложной задачей, поскольку повышение уровня креатинина сыворотки и клинические симптомы наблюдаются уже на фоне развившегося ОПП, когда возможности для профилактики и защиты почек ограничены. Клеточное повреждение манифестирует прежде всего экспрессией биомаркеров [36].

По современным представлениям, идеальный биомаркер КРС должен появляться на ранних стадиях заболевания, указывать на время повреждения и тяжесть процесса, обладать прогностической силой, высокой чувствительностью и специфичностью, желательна также возможность его использования для стратификации риска, классификации КРС, в качестве терапевтической цели и критерия эффективности терапии. Наряду с этим определение биомаркера должно быть доступно в реальной клинической практике.

Наиболее ранним маркером, обнаруживаемым в крови и моче пациентов с ОПП, служит ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin), появление которого опережает повышение уровня креатинина на 48–72 ч [37]. NGAL также является маркером замедленного функционирования трансплантата при пересадке почек, ОПП, вызванного контрастными веществами, ОПП у пациентов в критическом состоянии в отделениях интенсивной терапии.

Значимость определения цистатина С превосходит таковую креатинина в диагностике почечной дисфункции; этот показатель коррелирует с длительностью и тяжестью ОПП, потребностью в заместительной почечной терапии и госпитальной летальностью при операциях на сердце [38]. Повышение уровня цистатина С в сыворотке крови является маркером снижения СКФ, а в моче указывает на канальцевую дисфункцию. По данным исследования, где сравнивали чувствительность цистатина С и NGAL у пациентов с ОПП после кардиохирургических вмешательств, оба биомаркера позволяли спрогнозировать ОПП за 12 ч до повышения уровня креатинина, хотя предсказательная ценность NGAL была выше, чем цистатина С, на более ранних сроках [39]. Определение обоих маркеров позволяло оценить структурные и функциональные изменения почек.

Молекула почечного повреждения (KIM-1, kidney injury molecule) – белок, обнаруживаемый в моче после ишемического или токсического повреждения проксимальных канальцев, служит высокоспецифичным маркером ишемического ОПП [40]. Молекула KIM-1 наряду с высокочувствительным NGAL представляет собой важный биомаркер ранних стадий ОПП.

Повышение уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-18 (ИЛ18) в моче также специфично для острой ишемии почечной ткани и не характерно для нефротоксического повреждения, ХБП и инфекции мочевых путей [41]. Экскреция лизосомального фермента N-ацетил- β -d-глюкозаминидазы (NAG) с мочой является чувствительным и ранним качественным и количественным маркером канальцевого повреждения [42]. Одновременное исследование 3 биомаркеров (матриксной металлопротеиназы-9, NAG и KIM-1) в моче у больных после кардиохирургических операций повышает чувствительность метода.

При диагностике КРС 1-го и 3-го типов обнаружение острого повреждения миокарда обычно не вызывает затруднений. НУП (BNP, NT-proBNP) являются признанными маркерами ОСН и ОД ХСН, а также независимыми предвестниками сердечно-сосудистых событий и смертности от любой причины как в общей популяции, так и среди пациентов с почечной недостаточностью. Отмечается отрицательная корреляция NT-proBNP с уровнем СКФ, хотя в присутствии ОСН эта связь становится менее сильной.

Тропонины используются в качестве чувствительных маркеров некроза миокарда. Однако повышение уровня тропонинов наблюдается и у пациентов с ХБП без клинической симптоматики ОКС и обусловлено, по-видимому, как снижением их клиренса, так и возможным повреждением миокарда в условиях уремии [43, 44]. Повышенный уровень тропонинов ассоциируется с увеличением смертности при ХБП и имеет прогностическое значение при КРС 4-го типа [45].

Маркером нарушения метаболизма кардиомиоцитов, окислительного стресса и воспаления, особенно при ОКС, является миелопероксидаза. Определенное значение как в ранней диагностике КРС, так и в патогенезе этого состояния играют провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α , ИЛ1, ИЛ6), способствуя повреждению и апоптозу кардиомиоцитов, повреждению миокарда при ишемическом ОПП.

Маркерами почечного повреждения при КРС 2-го типа выступают появление и нарастание МАУ и протеинурии, уровня С-реактивного белка (СРБ), снижение СКФ. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП (КРС 4-го типа) ассоциируются с повышением уровня в плазме крови тропонинов, асимметричного диметиларгинина (ADMA), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАИ1), гомоцистеина, НУП, СРБ, сывороточного амилоидного белка А, альбумина, модифицированного ишемией, что свидетельствует о связи между хроническим субклиническим воспалением, прогрессированием атеросклероза и неблагоприятными сердечно-сосудистыми и почечными исходами [46].

Инструментальные и визуализирующие методы. Современные визуализирующие методы исследования позволяют оценить анатомическую структуру и функцию почек, однако применение многих из них ограничено высоким риском развития нефропатии при использовании рентгеноконтрастных препаратов у пациентов с дисфункцией почек. В настоящее время наиболее перспективными неинвазивными методами являются мульт-

тифотонная микроскопия почек, позволяющая изучать патофизиологические процессы при ОПП на клеточном уровне и оценивать эффекты проводимой терапии, а также фазово-контрастная магнитно-резонансная томография, дающая возможность оценить кровоток в сосудах почек [15, 47].

Перспективным представляется использование метода биоимпедансного векторного анализа в сочетании с определением некоторых биомаркеров, прежде всего NGAL и НУП, что позволит более точно определять степень гидратации и контролировать ее при проведении диуретической терапии.

Подводя итог сказанному, следует подчеркнуть, что отсутствие точного определения и согласованных представлений о клинических проявлениях и патофизиологических механизмах КРС затрудняло его своевременную диагностику и лечение. Предложенная С. Ronco и соавт. [15] концепция КРС стала первым шагом на пути изучения этой сложной и распространенной патологии. Классификация КРС имеет свои ограничения и недостатки. Часто, особенно при хронических синдромах, трудно определить хронологический порядок вовлечения органов в порочный круг кардиоренальных взаимодействий. Даже в одном клиническом наблюдении в разные временные периоды заболевания возможна взаимная трансформация синдромов (например, КРС 1-го и 2-го типов). Сложен дифференциальный диагноз острого кардиоренального и ренокардиального синдромов при ОПП, ассоциированном с кардиохирургическими вмешательствами. Неоднозначно место АГ в системе кардиоренальных отношений. Развивающаяся дисфункция сердца и почек в зависимости от ситуации может быть отнесена к КРС 5-го (при эссенциальной АГ), 4-го (олигонефрония) или 2-го (клапанные пороки сердца) типа.

Одним из основных нерешенных вопросов остается диагностика КРС на доклинической стадии, которая позволила бы предотвратить органное повреждение или по крайней мере замедлить прогрессирование дисфункции сердца и почек.

Необходимо объединение усилий специалистов разного профиля, а также проведение проспективных клинических исследований для уточнения патофизиологических механизмов, разработки методов ранней диагностики, определения принципов эффективной профилактики и лечения КРС.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

CARDIORENAL SYNDROMES: CLASSIFICATION, PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS, DIAGNOSTIC PRINCIPLES

Professor Zh. Kobalava, MD; S. Villevalde, MD;

M. Efremovtseva, Candidate of Medical Sciences; E. Tyukhmenev, A. Klimenko

Russian Peoples' Friendship University, Moscow

The paper considers cardiorenal syndromes (pathological processes developing in the heart and kidney, in which acute or chronic dysfunction of one organ results in acute or chronic failure of the other), their prevalence, prognostic value, pathophysiological mechanisms, and diagnostic approaches.

Key words: cardiorenal syndrome, acute heart failure, acute kidney injury, chronic heart failure, chronic kidney disease.