

Кардиоренальные и ренокардиальные синдромы

А.И. Дядык

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

При заболеваниях сердца и почек медицинские проблемы редко ограничиваются одним органом. Сердце и почки играют ведущую роль в регуляции артериального давления (АД), общего периферического сосудистого сопротивления, диуреза, объемов циркулирующей крови, плазмы и эритроцитов, периферической перфузии внутренних органов и тканей, их оксигенации и др. Нарушение функции одного из этих органов ведет к функциональным нарушениям другого. Так, например, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) нарушается функция почек, что, в свою очередь, ведет к усугублению ХСН и дальнейшему ухудшению почечной функции, а следовательно, к прогрессированию почечной недостаточности (ПН), т. е. формируется так называемый порочный круг [2, 4, 12, 14, 17, 38, 41].

Как отмечает G. Barkis [2], исторически почечная дисфункция рассматривалась изолированно от профиля кардиоваскулярного риска. В частности, длительное время кардиологи при ведении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями не рассматривали нарушение функции почек как фактор риска развития и/или прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы [2].

Взаимоотношения между сердцем и почками оказались в фокусе особого внимания после результатов эпидемиологических исследований, показавших, что даже незначительное нарушение почечной функции является важным фактором риска неблагоприятного прогноза у больных ХСН, с хронической ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда (ИМ) и в постинфарктном периоде, а также перенесших кардиоваскулярные оперативные вмешательства [40], что нашло отражение в совместном заявлении кардиологов США в 2003 г., декларирующих хроническую болезнь почек (ХБП) как фактор риска развития и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний [2, 36].

Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) у больных ХБП представляют серьезную проблему, которая длительное время недооценивалась и, по мнению многих ассоциаций кардиологов, должна рассматриваться как таковая у больных сахарным диабетом [2, 5, 17, 19, 26, 36].

Перед обсуждением проблемы взаимоотношений между заболеваниями сердца и почек, учитывая кардиологическую направленность читателей журнала «Сердечная недостаточность», мы представляем ряд ключевых вопросов, касающихся ХБП.

Таблица 1. Формулы, используемые для определения СКФ

Подсчет СКФ по уровням Ur и Cr сыворотки и мочи (за 24 ч):

$$\text{СКФ} = V_{\text{мочи}} / 2t \times (Ur_{\text{мочи}} / Ur_{\text{сыв}} + Cr_{\text{мочи}} / Cr_{\text{сыв}}) \times 1,73/S,$$

где t – длительность сбора мочи (мин), обычно 1440 мин

Формула MDRD (особенно для тяжелой и терминальной ХПН):

$$\text{СКФ} = 170 \times (Cr_{\text{сыв}} \text{ (мкмоль/л)} \times 0,0113)^{-0,999} \times \text{возраст (лет)}^{-0,176} \times (Ur_{\text{сыв}} \text{ (ммоль/л)} \times 2,8)^{-0,17} \times \text{Alb}_{\text{сыв}} \text{ (г/дл)} \times 0,762 \text{ (для женщин)}$$

Формула Cockcroft-Gault (при уровнях СКФ более 10-15 мл/мин):

$$\text{СКФ} = (140 - \text{возраст (лет)}) \times \text{вес (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщин)} / 72 \times Cr_{\text{сыв}} \text{ (мкмоль/л)}$$

Оценка резидуальной функции почек (гемодиализ и перитонеальный диализ):

$$\text{СКФ} = V_{\text{мочи}} / t \times Ur_{\text{мочи}} / (Ur_{\text{сыв до-Д}} + Ur_{\text{сыв пост-Д}}) + Cr_{\text{мочи}} / (Cr_{\text{сыв до-Д}} + Cr_{\text{сыв пост-Д}}) \times 1,73/S,$$

где t – междиализный интервал (мин)

Примечания: Ur – мочевины, Cr – креатинин, Д – диализ, Alb – альбумин.

Под термином ХБП понимают существующее на протяжении >3 месяцев заболевание почек с соответствующими изменениями в анализах мочи независимо от того, имеется снижение функции почек или нет, или снижение функции почек – при уровнях скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин независимо от наличия изменений в анализах мочи [21, 36].

В клинической практике для определения функционального состояния почек широкое применение нашел показатель СКФ, выражаемый в мл/мин. Возможность определения СКФ по различным формулам позволяет рекомендовать его как в специализированных отделениях, так и в общетерапевтических, а также в амбулаторных условиях (табл. 1). Показатели СКФ более корректно отражают функциональное состояние почек, чем уровни креатинина или мочевины крови [14, 22, 36].

В нашей стране для определения СКФ обычно используется формула Cockcroft-Gault.

Термин ХБП ни в коей мере не устраняет нозологическую самостоятельность отдельных заболеваний (гломерулонефриты, диабетический гломерулосклероз и др.) [21, 22, 36].

В таблице 2 представлена классификация ХБП в зависимости от функционального состояния почек (наличия и степени хронической почечной недостаточности – ХПН).

Таблица 2. Классификация ХБП/ХПН			
Стадия ХБП	Характеристика	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Креатинин, ммоль/л
I	ХБП с нормальной СКФ	>90	<0,123
II	ХБП с ХПН при умеренно сниженной СКФ	60-89	0,123-0,176
III	ХБП с ХПН при средней степени снижения СКФ	30-59	0,177-0,352
IV	ХБП с ХПН при выраженном снижении СКФ	15-29	0,352-0,528
V	ХБП с терминальной ХПН	<15	>0,528

В конце 2004 г. во всем мире 1 млн 783 тыс. пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) получали терапию, замещающую почки: 1 млн 371 тыс. – гемодиализ и перитонеальный диализ (77%), 412 тыс. – функционирующие почечные трансплантаты (22%). Ежегодно в Европе и США регистрируют соответственно 135 и 336 «новых» больных с ТСПН [26].

Больные ТСПН представляют только верхушку айсберга лиц с ХБП в общей популяции, где у 10-11% лиц наблюдается снижение СКФ, а у 5-7% выявляется наличие микрогематурии и/или протеинурии. По данным крупных популяционных исследований, примерно у 10% лиц имеет место ХБП, что в определенной мере можно объяснить неблагоприятным влиянием факторов окружающей среды, курением, наркоманией, широким применением радиоcontrastных веществ, необоснованным и бесконтрольным использованием медикаментозных средств, обладающих нефротоксическим действием, довольно широким использованием лекарственных растений, иммуномодуляторов и иммуностимуляторов, не прошедших серьезных клинических испытаний, катастрофическим нарастанием распространенности сахарного диабета 2-го типа (приблизительно у 40% этих больных развивается ТСПН) и ожирения. Кроме того, увеличению частоты ХБП способствует старение населения [22, 26].

В последние годы отмечается увеличение больных с ХЗП. Распространенность ХБП в общей популяции с 1994 по 2000 г. увеличилась на 30% [2].

Взаимоотношения между ХБП и КВЗ являются важными и комплексными и характеризуются наличием многочисленных неблагоприятных факторов по сравнению с больными с самостоятельными КВЗ. В связи с этим для кардиолога и нефролога важна полноценная оценка традиционных и нетрадиционных факторов риска [32]. «Клиническое пересечение» ХБП и КВЗ рассматривается как состояние высокого риска с очень плохим прогнозом. Взаимоотношения между ХБП и КВЗ включают двунаправленные неблагоприятные эффекты одного патологического процесса на другой, обуславливающие их прогрессирование (в том числе прогрессирование ХСН и ХПН) [22]. Дисфункция одного из этих органов может вести к перманентному повреждению другого, обуславливая спиралевидную дисфункцию обоих, возможные механизмы чего включают нарушение баланса между оксидом азота и реактивными кислородными радикалами, системным воспалением и апоптозом, активацией симпатической нервной

системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также паракринными и системными эффектами таких субстанций, как эндотелин, простагландины, вазопрессин и натрийуретические пептиды [4, 34, 43]. ХБП часто ассоциируется с КВЗ, а около 90% больных ХЗП умирают от КВЗ еще до ТСПН [2, 26, 30]. У больных ТСПН риск летальных исходов в 20-50 раз выше, чем в общей популяции, и более чем в 50% случаев они обусловлены КВЗ [32, 36].

В ряде исследований показано неблагоприятное влияние снижения функции почек на течение и прогноз различных сердечно-сосудистых заболеваний, острой и ХСН. Так, в ретроспективном когортном исследовании 1609 больных с различной кардиоваскулярной патологией L. Glynn et al. [14] показали наличие тесной ассоциации между уровнями СКФ и риском летальных исходов. При этом на каждые 10 мл/мин снижения СКФ имело место увеличение риска кардиоваскулярной летальности на 20% и общей летальности на 33%.

Авторы обсуждаемого исследования считают, что определение СКФ является обязательным у больных КВЗ, а снижение СКФ должно рассматриваться как фактор риска неблагоприятного прогноза наряду с дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ), курением, центральным ожирением и другими традиционными параметрами [14].

A. Go et al. [15] изучили наличие ассоциации между СКФ и риском летальных исходов, КВЗ и госпитализацией у 1 120 295 взрослых (средний возраст 52 года, средний срок наблюдения – 2,84 года). Ими показано, что степень риска летальных исходов составила 1,2 для лиц с СКФ 45-59 мл/мин (95% доверительный интервал (ДИ) 1,7-1,9); 3,2 при СКФ 15-29 мл/мин (95% ДИ 5,4-6,5). Степень риска КВЗ также существенно нарастала по мере снижения СКФ и составила соответственно для указанных выше уровней СКФ 1,4 (95% ДИ 1,4-1,5), 2,0 (95% ДИ 1,9-2,1), 2,8 (95% ДИ 2,6-2,9) и 3,4 (95% ДИ 3,1-3,8). Аналогичным образом повышался риск госпитализации по мере снижения СКФ.

Увеличение риска летальных исходов и развития КВЗ у 1500 женщин в менопаузе отмечено при снижении СКФ независимо от традиционных факторов риска [30].

На основании длительного наблюдения (10 лет) за 1063 больными, перенесшими ИМ, S. Palmer et al. [29] показали, что снижение СКФ (<60 мл/мин) в комбинации с нарушением функции левого

желудочка (ЛЖ) ассоциируется с увеличением ежегодного риска летальных исходов в 5-10 раз [29].

Термин «кардиоренальный» используется в медицинской литературе уже на протяжении десятилетий для описания гемодинамической и нейрогуморальной связи между сердцем и почками. В последние годы широкое распространение получил термин «кардиоренальный синдром» (КРС), сущность которого различными авторами рассматривается неоднозначно [33]. Одни авторы считают, что этот термин следует использовать для характеристики больных с наличием комбинации тяжелой сердечной и почечной недостаточности [4], другие рекомендуют использовать уровень сывороточного креатинина как один из критериев КРС [43]. В связи с этим в августе 2004 г. под эгидой Национального института сердца, легких и крови США была создана рабочая группа для оценки сегодняшних представлений о взаимоотношении сердца и почек и подготовки рекомендаций для дальнейшего изучения этой проблемы. Эта группа сфокусировала внимание на клинической ситуации, при которой состояние почек определяется главным образом первоначальными изменениями в кардиальной функции. Авторами рабочей группы КРС определен как «состояние, при котором терапия, направленная на устранение/уменьшение симптомов ХСН, лимитирована в связи с дальнейшим ухудшением почечной функции» [34]. По мнению С. Ronco et al. [34], которое представляется довольно аргументированным, такое определение КРС характеризуется слишком узкими рамками и игнорирует двояконаправленную природу связи между сердцем и почками, что следует рассматривать как комплексный симбиоз [34].

R. Schrier, С. Ronco et al., R. van Kimmenade et al. и ряд других специалистов считают, что определение КРС следует усовершенствовать и расширить с целью более глубокого отражения двунаправленной природы взаимоотношения сердце-почка. Новое, более исчерпывающее определение КРС и его классификация позволят сфокусировать интердисциплинарное внимание на проблеме кардиоренального взаимодействия и способствовать установлению комплексной и серьезной природы клинических нарушений, обусловленных таким симбиозом [33, 39].

С нашей точки зрения, более приемлемым представляется определение КРС «как патофизиологическое нарушение сердца и почек, в результате чего острая или хроническая дисфункция

хроническая активация вазоконстрикторных систем может непосредственно вести к повреждению миокардиальных структур и ремоделированию сердца, в частности под влиянием ангиотензина II и альдостерона, способствующих сосудистому ремоделированию, тканевому фиброзу, оксидативному стрессу и воспалению [12, 24, 41].

Почки играют важную роль в регуляции экстрацеллюлярного объема жидкости (ЭОЖ). Даже небольшие нарушения функции почек могут вести к нарушению способности почек поддерживать ЭОЖ на нормальном уровне. Снижение функции почек ассоциируется с гиперволемией, АГ, активацией РААС и СНС, развитием анемии, оксидативного стресса и системного воспаления, задержкой фосфатов, повышением уровней паратиреоидного гормона, развитием миокардиальной кальцификации. Комбинация этих факторов обуславливает развитие дисфункции миокарда, ремоделирование сердца и ХСН [4, 19, 40, 41].

Характеристика различных типов КРС

Острый КРС (I тип КРС)

Острая СН является основной причиной госпитализации больных старше 65 лет. Острый КРС развивается приблизительно у 50% больных

с острой СН и характеризуется быстрым и существенным снижением почечной перфузии, увеличением почечного сосудистого сопротивления, значительным снижением ПКТ и СКФ, увеличением фильтрационной фракции и повышением венозного давления. В тяжелых случаях наблюдается развитие острой ПН.

Несмотря на относительно благоприятный ответ на лечебные мероприятия в острой фазе острой СН, течение и прогноз при этом неблагоприятные – уровень летальности и повторных госпитализаций составляет 10-15% и 30-40% соответственно через 6-12 месяцев. Персистенция задержки жидкости и снижение функции почек на начальных этапах острой СН являются независимыми факторами неблагоприятного исхода [28, 34, 44].

А. Maggioni на основании анализа течения и исхода острой СН у 2808 больных продемонстрировал высокую летальность в течение 6 месяцев наблюдения, достигающую 40%, у больных с низкими значениями СКФ [25].

Хронический КРС (II тип КРС)

Хронический КРС развивается примерно у 50% больных с ХСН на различных этапах ее течения и характеризуется увеличением активности вазоконстрикторных/антинатрийуретических систем,

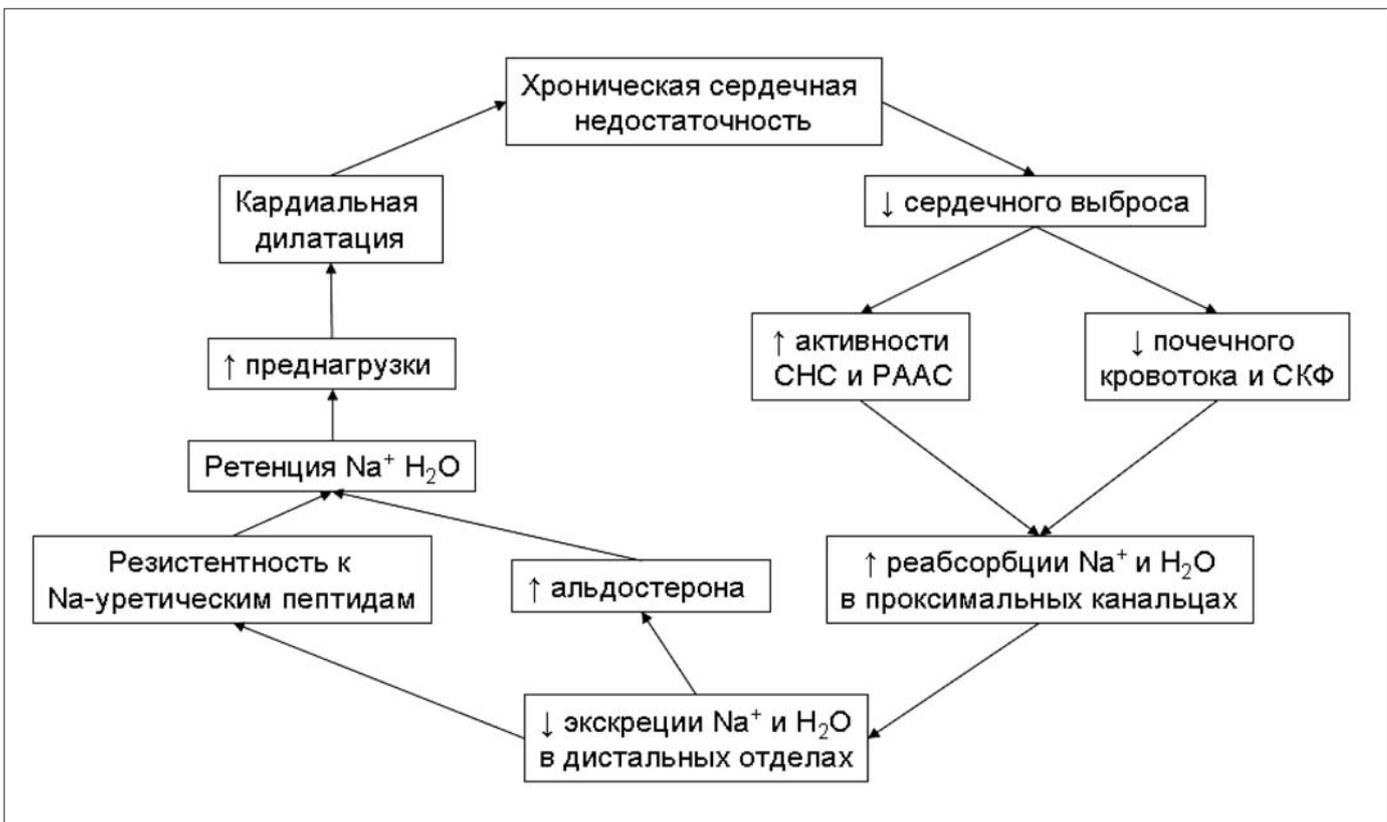


Рис. 1. Патофизиологические механизмы развития хронического кардиоренального синдрома

одного из них могут индуцировать острую или хроническую дисфункцию другого», предлагаемое С. Ronco [33].

Заслуживает внимания классификация КРС, предложенная в 2008 г. С. Ronco et al. [34], включающая пять подтипов и базирующаяся на первоначальной кардиальной или ренальной дисфункции, а также на острой или хронической клинической ситуации:

– I тип КРС (острый КРС) развивается при внезапном (остром) ухудшении кардиальной функции (то есть острый кардиогенный шок или острая СН, или декомпенсированная тяжелая ХСН, что ведет к быстрому существенному нарушению почечной функции вплоть до развития острой ПН);

– II тип КРС (хронический КРС) развивается при хроническом нарушении кардиальной функции (ХСН) и характеризуется прогрессирующим и потенциально перманентным нарушением почечной функции;

– III тип КРС (острый ренокардиальный синдром – РКС) развивается при внезапном (остром) существенном ухудшении почечной функции (например, острая ПН или классический вариант острого гломерулонефрита или интерстициального нефрита), что ведет к острым кардиальным нарушениям (острая СН, жизнеопасные аритмии или ишемия миокарда);

– IV тип КРС (хронический ренокардиальный синдром) развивается при хронических паренхиматозных заболеваниях почек, обуславливающих нарушения различных кардиальных функций, развитие ХСН и/или прогрессирующей АГ, и/или гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), и/или жизнеопасных аритмий, и/или внезапной смерти.

– V тип КРС (вторичный) характеризует клиническую ситуацию, при которой системные заболевания обуславливают вовлечение в патологический процесс как сердца, так и почек (системные заболевания соединительной ткани, сепсис, сахарный диабет, амилоидоз).

ХЗП как фактор риска развития и прогрессирования СН

Кардиоваскулярная недостаточность может вести к нарушению почечной функции и развитию острой ПН или ХПН. В свою очередь, первоначальная почечная дисфункция (острая ПН или ХПН) обуславливает существенные нарушения в кардиоваскулярной системе и, в частности, развитие СН (острой или хронической) [4, 17, 24, 39].

Нарушение функции почек часто развивается у пациентов с острой ПН и ХСН. Так, J. Amsalem et al. [4] проанализировали функциональное

состояние почек у 4102 больных, госпитализированных с ХСН. СКФ менее 60 мл/мин имела место у 2145 (57%) пациентов. При этом важно отметить, что у 872 больных ПН ранее не была диагностирована. Авторы обсуждаемого исследования подчеркивают наличие большого количества больных (41%) с несвоевременно диагностированной ПН. По данным исследования DIG (Digitalis Investigation Group), у 3527 из 7788 больных с ХСН имело место ХБП (СКФ <60 мл/мин).

Развитие СН индуцирует комплекс патофизиологических изменений, которые ведут к нарушению почечной функции, что, в свою очередь, усугубляет гемодинамические нарушения и ухудшает клиническую картину и прогноз [5, 24].

ХСН характеризуется существенными нарушениями почечной гемодинамики, включающей повышение почечного сосудистого сопротивления, снижение СКФ и более существенное снижение почечного плазмотока (ППТ), что обуславливает увеличение фильтрационной фракции (отношение СКФ к ППТ, выражаемое в процентах) [41].

Почечный кровоток (ПКТ) в норме составляет 15–20% (≈ 600 мл/мин) сердечного выброса и очень чувствителен к изменениям в системной циркуляции. Снижение сердечного выброса, наблюдаемое при систолической СН, индуцирует перераспределение кровотока, одним из последствий чего является развитие почечной вазоконстрикции, которая включает как пре-, так и постгломерулярные артериолы, но с более существенной констрикцией эфферентных артериол. Эта адаптация на определенных этапах ХСН поддерживает СКФ на нормальных уровнях и характеризуется увеличением фильтрационной фракции. Системные и локальные адаптационные процессы являются результатом активации различных системных и локальных гормональных и гуморальных регуляторных систем, таких как СНС, РААС, а также аргинина вазопрессина, предсердных и мозговых натрийуретических пептидов, оксида азота, простагландинов, эндотелина и др.

Развитие и прогрессирование ХСН характеризуется увеличением активности вазоконстрикторных/антинатрийуретических систем, превышающей таковую у вазодилататорных/натрийуретических систем. Результатом этих нейрогуморальных ответов является снижение ПКТ и СКФ, экскреции соли и воды, продуктов метаболизма (повышение уровня мочевины и креатинина крови и др.). Описанные изменения усугубляют кардиальную дисфункцию. Дополнительно к гемодинамическим эффектам, ассоциируемых с гипоперфузией почек,

превышающих таковую у вазодилататорных/натрийуретических систем, результатом чего является снижение ПКТ и СКФ, экскреции натрия и воды и продуктов метаболизма (в частности, уровня мочевины и креатинина). Описанные изменения усугубляют СН, то есть развивается так называемый порочный круг [34, 40]. Патофизиологические процессы при хроническом КРС показаны на рисунке 1.

Острый ренокардиальный синдром (III тип КРС)

Острый ренокардиальный синдром (РКС) развивается при остром существенном ухудшении почечной функции (например, острая ПН, классический вариант острого гломерулонефрита или острый интерстициальный нефрит). При этом развиваются острые кардиоваскулярные нарушения, включающие гипervолемию, острую СН, жизнеопасные аритмии, ишемию миокарда и др. Развитие острого РКС обусловлено комплексом патофизиологических механизмов, включающих тяжелую дисрегуляцию АД, объемов жидкости, электролитов, экскрецию с мочой продуктов метаболизма, а также повышенный уровень системных медиаторов (факторов некроза опухоли, интерлейкинов 1, 6, 8) [18, 33].

Хронический РКС (IV тип КРС)

Хронический РКС развивается при ХБП, обуславливающей нарушение различных кардиальных функций, включающих развитие ХСН и/или прогрессирующей АГ, и/или ГЛЖ, и/или жизнеопасных аритмий, и/или внезапной смерти. Частота и тяжесть вышеописанных кардиальных изменений прогрессивно нарастают по мере снижения почечной функции. Механизм кардиальных поражений представляется сложным, недостаточно изученным и включает активацию РААС и СНС, анемию, нарушения кальциево-фосфатного и липидного метаболизма, гипervолемию, хроническое воспаление, гомоцистеинемию, оксидативный стресс, уремические токсины, провоспалительные цитокины [3, 33, 37, 39].

На рисунке 2 схематично представлены основные патофизиологические механизмы хронического РКС.

Лечебная тактика при КРС и РКС

Как мы показали выше, сочетание СН и ПН (наличие КРС и РКС) рассматривается как клиническое состояние с очень плохим прогнозом. В большинстве контролируемых рандомизированных исследований (КРИ), посвященных

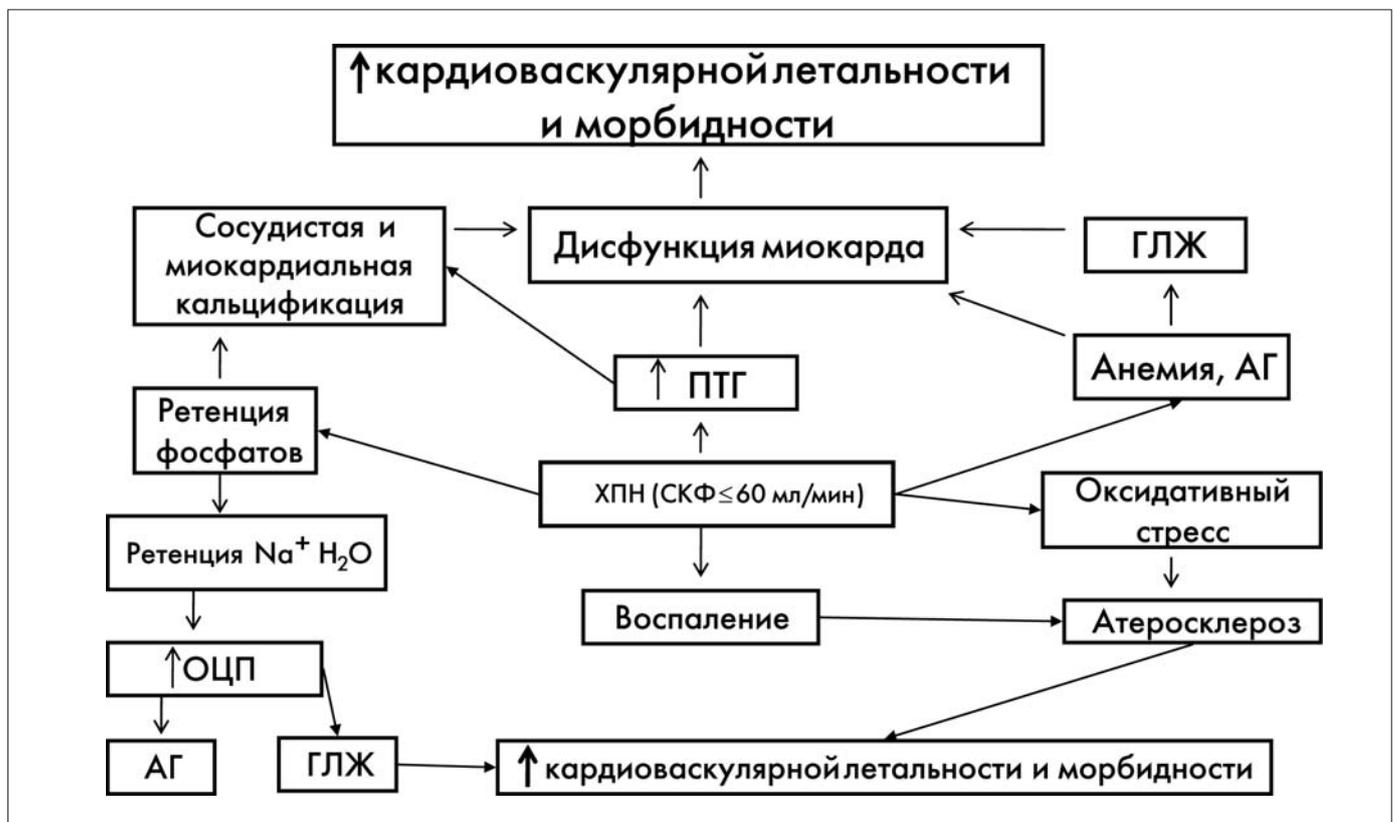


Рис. 2. Механизмы развития хронического РКС
ПТГ – паратиреоидный гормон; ОЦП – объем циркулирующей плазмы.

оценке эффективности различных лечебных режимов при СН не включались больные с ПН, в связи с чем мы не располагаем сегодня достаточной доказательной базой, касающейся тактики ведения пациентов с КРС и РКС [4, 12, 17, 22].

Оптимальная терапия ХСН в сочетании с ХБП требует уточнения. Необходимо проведение КРИ у этой категории больных [5].

Данные о тесной ассоциации ХБП с серьезными КВЗ послужили основанием для использования в интернациональной нефрологической литературе емкого определения *treat the kidney to protect the heart* (лечение почек предохраняет сердечно-сосудистые осложнения) [6]. Очевидно, в кардиологической практике приемлемо определение *treat the heart to protect the kidney* (лечение сердца предохраняет почечные осложнения).

Учитывая клинико-патологические особенности различных КРС и РКС, лечебная тактика при этих синдромах обсуждается отдельно.

Острый КРС

Серьезной проблемой лечения пациентов с острым КРС является снижение объемной перегрузки, сохраняя при этом или, по меньшей мере, не усугубляя почечную перфузию [28, 44].

В связи с тем что в большинстве КРИ, посвященных оценке эффективности различных лечебных режимов у больных с острой СН, исключались больные с почечной дисфункцией, сегодня нет единой точки зрения на лечебную тактику при остром КРС [7, 28].

В ряде исследований было продемонстрировано усугубление ПН и ухудшение прогноза у ряда больных с острым КРС, которым проводилась интенсивная диуретическая и инотропная терапия [25]. В связи с этим обнадеживающими представляются сообщения о благоприятном клиническом эффекте антагонистов 1 типа рецепторов аденозина у больных с острой СН и дисфункцией почек, то есть с острым КРС [42].

Как показано на рисунке 3, при применении фуросемида за счет механизма тубуло-гломерулярной обратной связи (feedback) происходит ухудшение почечной функции.

В недавно опубликованных результатах исследований показан благоприятный клинический эффект ролофиллина (селективного антагониста 1 типа рецепторов аденозина) у больных с острым КРС [8, 13].

Так, M. Givertz et al. показали увеличение диуреза ($p=0,02$) и снижение сывороточного креатинина ($p=0,04$) по сравнению с плацебо у больных с острым КРС. Подобный благоприятный эффект ролофиллина также имел место у 35 больных с острой СН, резистентных к диуретической терапии [13].

В пилотном КРИ 301 больного с острым КРС применение ролофиллина (30 мг/сут) в комбинации с петлевыми диуретиками по сравнению с плацебо сопровождалось более существенным снижением одышки и уменьшением числа больных с ухудшением СН и функции почек. В группе плацебо имело место нарастание уровня сывороточного креатинина в отличие от группы пациентов, получавших ролофиллин, где уровень креатинина не претерпевал изменений [27].

Лечебная тактика

у больных с хроническим КРС и РКС

Стратегические подходы к ведению больных хроническим КРС и РКС довольно близки, в связи с чем мы сочли возможным объединить обсуждение лечебной тактики при них.

Лечебные подходы, используемые у больных с хроническим КРС и РКС, характеризуются низкой доказательной базой, так как такие больные исключались из большинства КРИ, посвященных оценке эффективности различных лечебных режимов у больных с ХСН [7, 28].

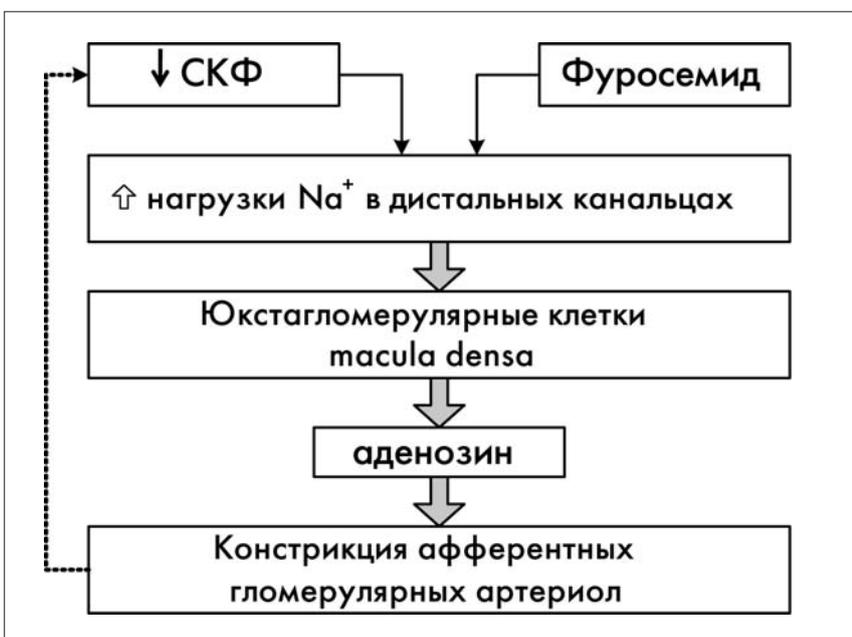


Рис. 3. Механизмы тубуло-гломерулярной обратной связи (feedback), в частности при применении фуросемида

В рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов 2008 г., посвященных диагностике и лечению больных с острой и хронической СН, а также в рекомендациях этой же ассоциации 2005 г., посвященных диагностике и лечению острой СН, указывается ряд лечебных подходов к тактике ведения больных ХСН с ПН (хронические КРС и РКС).

- Начало терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у части больных ХСН без ПН может ассоциироваться с временным ухудшением почечной функции, что проявляется снижением СКФ и повышением уровня сывороточного креатинина на 10-20% от исходных значений, а также повышением значений калия крови. Такие факторы, как чрезмерный диурез, дегидратация, гипотензия, прием нефротоксических антибиотиков и/или нестероидных противовоспалительных препаратов, могут предрасполагать к снижению почечной функции. Риск частоты, тяжести и персистенции ухудшения функции почек при лечении ИАПФ или АРА II значимо выше у пациентов с КРС и РКС.

- Не установлены уровни креатинина крови и/или СКФ, при которых неприемлемо назначение ИАПФ или АРА II. Повышение креатинина крови на 25-30% и более по сравнению с исходным уровнем или превышение его значений более 266 мкмоль/л служат относительным противопоказанием для продолжения ингибиции РААС. Назначение ИАПФ или АРА II больным с уровнем креатинина крови, превышающими 250 мкмоль/л, требует усиления динамического контроля за значениями СКФ, креатинина и калия крови. При значениях креатинина крови больше 500 мкмоль/л и СКФ менее 15-20 мл/мин показано проведение гемодиализа с ультрафильтрацией или трансплантация донорской почки.

- С особой осторожностью и в низких дозировках возможно назначение антагонистов альдостерона в связи с высоким риском развития тяжелой гиперкалиемии.

- Диуретическая терапия должна проводиться больным с наличием отеков и гиперволемии. При резистентных отеках возможна комбинация петлевых диуретиков с тиазидами. Следует учитывать, что интенсивная диуретическая терапия сопряжена с риском усугубления почечной дисфункции и насосной функции сердца. У больных с СКФ менее 30 мл/мин предпочтение отдается петлевым диуретикам в связи с неэффективностью тиазидовых.

- Почечная дисфункция ассоциируется с нарушением выведения многих лекарственных веществ, в связи с чем необходима коррекция их дозировок в соответствии с уровнем СКФ [7, 28].

P. Ruggenti, G. Remuzzi подчеркивают необходимость корректного применения ИАПФ или АРА II при хронических КРС и РКС [35].

Как было показано выше, в развитии СН и ПН важное место занимает активация СНС. В крупных хорошо известных плацебо-контролируемых исследованиях (CIBIS-2, COPERNICUS, SENIORS и др.) продемонстрированы многочисленные благоприятные эффекты различных β-адреноблокаторов (β-АБ) (биспролол, метопролол, карведилол, небиволол) у больных с ХСН, включающих снижение избыточной активности СНС, замедление процессов ремоделирования ЛЖ, увеличение выживаемости). К сожалению, мы сегодня не располагаем результатами КРИ, посвященных их влиянию на выживаемость больных с хронической ПН. Учитывая важное место, которое отводится активации СНС на прогрессирование ПН, достаточно обосновано их применение у больных с ХБП, а тем более при комбинации СН и ПН, то есть при хронических КРС и РКС [M. Peterson et al., 2005]. Тем более, в ряде исследований показано благоприятное влияние β-АБ на почечную гемодинамику. Так, K. Tomita, F. Magumo показали снижение почечной сосудистой резистентности у больных эссенциальной гипертензией [43]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании W. Abraham et al. [1] продемонстрировали через 6 месяцев увеличение фракции выброса ЛЖ под влиянием карведилола и метопролола. Однако только при применении карведилола в отличие от метопролола имело место существенное увеличение почечного кровотока и тенденция к повышению СКФ [1].

По мнению P. Gil et al. [2], P. Ruggenti, G. Remuzzi [35], ИАПФ или АРА II, β-АБ и спиронолактон, продемонстрировавшие благоприятный эффект у больных с ХСН, неоправданно недостаточно применяются у больных с хроническим КРС и РКС. Вместе с тем они подчеркивают необходимость начала применения ИАПФ или АРА II, или β-АБ с низких дозировок с последующим их увеличением под строгим контролем СКФ, уровня креатинина и калия крови.

У части больных с тяжелой ХСН (III-IV функциональные классы по NYHA) имеет место существенное снижение СКФ и почечного кровотока (III-IV стадии ХБП), олигурия и рефрактерный отек. Назначение им ИАПФ или АРА II

и высоких дозировок петлевых диуретиков может вести к прогрессированию СН и ПН, что ассоциируется с существенным ухудшением прогноза. Неблагоприятные эффекты интенсивной диуретической терапии, наблюдаемые у части больных с острой или тяжелой хронической СН, могут быть обусловлены рядом механизмов, включающих активацию РААС и СНС. Кроме того, объем-независимые факторы ведут к стимуляции освобождения ренина. Эти механизмы обуславливают увеличение системного сосудистого сопротивления, ведут к повышению давления наполнения в желудочках, прогрессированию СН.

Применение петлевых диуретиков у ряда больных может привести к значительному снижению почечного кровотока и СКФ преимущественно за счет активации РААС и СНС.

Диуретическая терапия также может вести к развитию электролитного дисбаланса (гипокалиемии, гипонатриемии и гипомагниемии), что повышает риск развития тяжелых аритмий и внезапной кардиальной смерти. В ряде исследований показано увеличение летальности при агрессивной диуретической терапии [7, 10, 40]. В связи с неэффективностью лекарственной терапии у больных с ХСН в сочетании с IV-V стадиями ХБП альтернативой ей является терапия, замещающая почки (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки) [23, 24].

Острый РКС (III тип КРС)

При остром РКС, развивающемся при острой ПН, лечение должно быть направлено на устранение комплекса системных нарушений, включающих: электролитные, анемию, гиперволемию, перегрузку объемом ЛЖ, метаболический ацидоз и др. Необходима коррекция электролитных нарушений (гипер- или гипокалиемии, гипер- или гипомагниемии) в связи с высоким риском развития жизнеопасных аритмий и внезапной кардиальной смерти. В ряде исследований показано неблагоприятное влияние петлевых диуретиков на течение острой ПН – увеличенное пребывание больных в стационаре и летальности. При персистенции олигоанурии показано проведение гемодиализа с ультрафильтрацией.

Острый РКС у больных с классическим вариантом острого гломерулонефрита характеризуется снижением СКФ, острым развитием гиперволемии и АГ, обуславливающих острое увеличение пред- и постнагрузки ЛЖ, что может вести к застою в малом круге кровообращения и развитию

отека легких. В связи с этим такие больные нуждаются в незамедлительном снижении преднагрузки и постнагрузки (в/в введение петлевых диуретиков и вазодилататоров, гипотензивные центрального действия и/или блокаторы кальциевых каналов), а в резистентных случаях – ультрафильтрации [20, 28].

Литература

1. Abraham W.T., Tsvetkova T., Lowes B.D. et al. Carvedilol improves renal hemodynamics in patients with chronic heart failure // *J. Cardiac Failure*. – 1998. – Vol. 4, № 3, Suppl 1, S105.
2. Barkis G., Ritz E. The message for world kidney day 2009: hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75. – P. 449-452.
3. Berl T., Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 8-18.
4. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revised' // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 11-17.
5. Campbell R.C., Sui X., Filippatos G. et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 186-193.
6. Cravedi P., Remuzzi G. Treating the kidney to cure the heart // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 74, Suppl. 111. – P. 2S-3S.
7. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 19. – P. 2388-2442.
8. Dittrich H.C., Gupta D.K., Hack T.C. et al. The effect of KW-3902 an adenosine A1 receptor antagonist on renal function and renal plasma flow in ambulatory patients with heart failure and renal impairment // *J. Card. Fail.* – 2007. – Vol. 13. – P. 609-617.
9. Eberhard R. Heart and kidney: fatal twins? // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119. – P. 31S-39S.
10. Felker G.M., O'Connor C.M., Braunwald E. et al. Loop Diuretics in acute decompensated heart failure: Necessary? Evil? A necessary evil? // *Circ. Heart. Fail.* – 2009. – Vol. 2. – P. 56-62.
11. Gardner R.S., Chong K.S., O'Meara E. et al. Renal dysfunction, as measured by the modification of diet in renal disease, and outcome in patients with advanced heart failure // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 24. – P. 3027-3033.
12. Gil P., Justo S., Caramelo C. Cardio-renal failure: an emerging clinical entity // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20, № 9. – P. 1780-1783.
13. Givertz M.M., Dittrich H.C., Davison W.B. et al. The effects of KW-3902 an adenosine A1-receptor antagonist on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1551-1560.
14. Glynn L.G., Reddan D., Newell J. et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 9. – P. 2586-2594.
15. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, № 13. – P. 1296-1305.
16. Herzog C.A. Kidney disease in cardiology // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 3442.
17. Hobson A., Kalra P.A., Kalra P.R. Cardiology and nephrology: time for a more integrated approach to patient care? // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 16. – P. 1576-1584.
18. Kelly K.J. Acute renal failure: much more than a kidney disease // *Semin. Nephrol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 105-113.
19. Kendrick J., Chonchol M. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – Vol. 4, № 12. – P. 672-681.
20. Khalil P., Murty P., Palevsky P.M. The patient with acute kidney injury // *Prim. Care. Clin. Office. Pract.* – 2008. – Vol. 35. – P. 239-264.

21. Levey A.S., Andreoli S.P., DuBose T. et al. Chronic kidney disease: common, harmful, and treatable – world kidney day 2007 // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 401-405.
22. Levey A.S., Atkins R., Coresh J. et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from kidney disease improving global outcomes // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72. – P. 247-259.
23. Liang K.V., Greene E.L., Williams A.W. et al. Exploratory study of relationship between hospitalized heart failure patients and chronic renal replacement therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 8. – P. 2518-2523.
24. London G.M., Pannier B. Renal replacement therapy for heart failure patients: in whom, When and which therapy to use? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 8. – P. 2314-2315.
25. Maggioni A. Short- and long-term outcomes associated with worsening renal function in AHF // Meeting of heart failure association of the ESC.: Abstr. – Nice, 2009. – P. 342.
26. Meisinger C., Doring A., Lowel H. Chronic kidney disease and the risks of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 10. – P. 1245-1250.
27. Metra M. Treating cardiorenal syndrome in AHF: rationale and clinical outcomes for a new paradigm of adenosine A1 blockade // Meeting of heart failure association of the ESC.: Abstr. – Nice, 2009. – P. 231-232.
28. Nieminen M.S., Bohm M., Member F. et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The task force on acute heart failure of the European society of cardiology // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 384-416.
29. Palmer S.C., Yandle T.G., Frampton C.M. et al. Renal and cardiac function for long-term (10 year) risk stratification after myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, № 12. – P. 1486-1494.
30. Peticone F., Sciacqua A., Maio R. et al. Renal function predicts cardiovascular outcomes in southern Italian postmenopausal women // *Eur. J. Cardiovasc. Prevent. Rehabil.* – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 481-486.
31. Petersson M., Friberg P., Eisenhofer G. et al. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 9. – P. 906-913.
32. Roberts M.A., Hare D.L., Ratnaik S. et al. Cardiovascular biomarkers in CKD: pathophysiology and implications for clinical management of cardiac disease // *Amer. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48, № 3. – P. 341-360.
33. Ronco C., Haapio M. Cardiorenal syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1527-1539.
34. Ronco C., House A.A., Haapio M. Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – Vol. 4, № 6. – P. 310-311.
35. Ruggenti P., Remuzzi G. How should patients with or at risk of cardiovascular disease be screened for chronic kidney disease? // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3, № 3. – P. 126-127.
36. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2154-2169.
37. Schiffrin E.L. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P.85-97.
38. Schlant R.C., Sonnenblick E.H., Katz A.M. Pathophysiology of heart failure // *Hurt's the Heart, Arteries and Veins.* – Ed. by R.W. Alexander, R.C. Schlant, V. Fuster. – New York/Toronto: McGRAW-Hill, 1998. – P. 687-726.
39. Schrier R.W. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 1-8.
40. Schrier R.W. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3, № 12. – P. 637.
41. Skorecki K.L., Winaver J., Abassi Z.A. Extracellular fluid and edema formation // *The Kidney.* – Ed. by B. Brenner. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. – P. 398-458.
42. Stewenson L.W. Torrent or torment from the tubules? Challenge of the cardiorenal connections // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. S97-S101.
43. Tomita K., Marumo F. Effect of long-term carvedilol therapy on renal function in essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 45. – P. 2004-2007.
44. Veldhuisen D. Cardiorenal syndrome in AHF: new developments in understanding the relationship between the heart and the kidneys // Meeting of Heart Failure association of the ESC: Abstr. – Nice, 2009. – P. 386. ■