

УДК 616.61-008.6; 616.12

**ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ  
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК.  
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ****FEATURES OF CARDIORENAL RELATIONSHIP AT PATIENTS WITH THE  
CHRONIC DISEASE OF KIDNEYS. THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM****Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова, Р.С. Пивовар  
L.A. Kamyshnikova, O.A. Efremova, R.S. Pivovar***Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85**Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85**E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru*

*Аннотация.* В обзоре представлены современные данные об этиологии, патогенезе и развитии кардиоренального синдрома у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Рассмотрены особенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у таких больных. Проанализированы данные зарубежных и российских литературных источников, результаты исследований, посвященных изучению хронической болезни почек как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Внимание ученых и клиницистов привлек тот факт, что смертность пациентов с заболеваниями почек как в конечной, так и в додиализной стадиях по многочисленным исследованиям сравнима с таковой у онкологических больных с метастатическими поражениями. Основной причиной смертности при этом являются сердечно-сосудистые заболевания. При этом уровень летальности пациентов, имеющих ХБП даже ранней стадии в 2 раза выше, чем в целом по популяции. ССЗ часто развиваются задолго до возникновения терминальной стадии хронической болезни почек, поэтому больные с нарушенной почечной функцией имеют более высокую вероятность умереть от ССЗ, чем от терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН). Многочисленные исследования показали, что нарушение функции почек прочно взаимосвязано с прогнозом развития сердечной недостаточности у больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), неблагоприятным течением ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии и других ССЗ. Тесные взаимосвязи между изменениями почек и органов сердечно-сосудистой системы привели к заключению о наличии своеобразной клинико-патогенетической общности — «кардиоренального континуума».

*Resume.* At the article analyzes the modern data on an etiology, pathogenesis and development of a cardiorenal syndrome in patients with the chronic disease of kidneys (CDK) are submitted. Features of cardiovascular diseases (CD) at such patients are considered. Data of foreign and Russian references, results of the researches devoted to studying of a chronic disease of kidneys as risk factor of development of cardiovascular complications are analysed.

The attention of scientists and clinical physicians was attracted by the fact that mortality of patients with diseases of kidneys both in terminating, and in before dialysis stages on numerous researches is comparable with that at oncological patients with metastatic defeats. The leading cause of death at the same time are the cardiovascular diseases. At the same time the level of a lethality of the patients having CDK even of an early stage is twice higher, than in general on population. CD often develop long before emergence of an end-stage of the chronic disease of kidneys therefore patients with the broken renal function have higher probability to die of CD, than of the terminal chronic renal failure (CRF). Numerous researches showed that dysfunction of kidneys is strongly interdependent to the forecast of development of a heart failure in patients with systolic dysfunction of the left ventricle (LV), the adverse course of coronary heart disease, arterial hypertension and other cardiovascular diseases. Close interrelations between changes of kidneys and bodies of cardiovascular system led to the conclusion about existence of a peculiar pathogenetic community — "cardiorenal continuum".

*Ключевые слова:* хроническая болезнь почек, кардиоренальный континуум, хроническая почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания.

*Keywords:* chronic disease of kidneys, cardiorenal continuum, chronic renal failure, cardiovascular diseases.

**Актуальность**

Концепция 5-стадийной хронической болезни почек (ХБП) была сформулирована экспертами Национального Почечного Фонда (NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)) США в 2002 году и получила признание мирового медицинского со-



общества [KDOQI, 2002]. В 2012 г. были опубликованы усовершенствованные рекомендации по диагностике, классификации, лечению ХБП в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии [KidneyDisease: Improving Global Outcomes, 2012]. Концепция ХБП расширила ранее существовавшее понятие «Хроническая почечная недостаточность» за счет оценки начальных стадий заболевания.

В многочисленных крупномасштабных исследованиях (ACCOMPLISH, ADVANCE, ALTITUDE, CARRESS-HF, ONTARGET, ROADMAP) было подтверждено то, что ХБП имеет достаточно высокую распространенность (10-15 % населения) и занимает одно из ведущих мест в общей структуре смертности и заболеваемости населения, наряду с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, сахарный диабет [Ronco et al., 2008.; Ronco et al., 2010]. В мире каждый десятый имеет признаки повреждения почек. В России ХБП страдают около 14 млн человек. Болезни почек как непосредственная причина смерти занимают 11 место, а как причина утраты трудоспособности – 17 место [Свиридова и др., 2013]. Почки вовлекаются в патологический процесс при широком спектре заболеваний - сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и других [Белялов, 2009]. Вместе с тем, почечная дисфункция является сильным независимым фактором риска неблагоприятного течения и исхода пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что объясняется общностью их патофизиологических механизмов [Мухин, 2007; Tonelli et al., 2006.].

Особенность и опасность ХБП заключается в том, что пациенты длительное время не предъявляют никаких специфических жалоб и не обращаются к врачу-нефрологу по поводу почечной патологии, наблюдаются длительное время у других специалистов, что приводит к поздней диагностике и неэффективности консервативной нефропротективной терапии. Анализ результатов крупных популяционных исследований (HOPE, PREVENT, LIFE), работа Butler J, позволила нам выявить самостоятельную прямую связь между снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), альбуминурией и сердечно-сосудистой заболеваемостью, в частности- артериальной гипертензией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью [Butler et al., 2004]. Около 40-80% пациентов с ХБП на додиализной стадии имеют ССЗ. Смерть от ССЗ у диализных пациентов наступает в 40-50% случаев, что в 10 – 20 раз выше, чем в общей популяции [Смирнов, 2005; Litovkina et al., 2014]. У пациентов I-IIIb стадий ХБП вероятность умереть от сердечно – сосудистых событий в 5 – 10 раз выше, чем вероятность дожить до терминальных стадий ренальных заболеваний (90% пациентов из этой группы погибают именно от кардиоваскулярной патологии). Причем, по мере прогрессирования стадий ХБП, тяжесть и частота кардиоваскулярных нарушений увеличивается. Так, снижение СКФ на каждые 10 мл/мин увеличивает риск кардиоваскулярной летальности на 20 %, общей летальности – на 33 %, то есть почечная дисфункция является сильным независимым фактором риска неблагоприятного течения и смертности пациентов с ССЗ [Мухин, 2007; Bock, Gottlieb, 2010; KDIGO, 2013].

### **Цель исследования**

Изучить и проанализировать литературные данные о влиянии хронической почечной патологии на течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний, особенности кардиоренальных взаимодействий.

### **Материалы и методы исследования**

Анализировалась вся русско – и англоязычная литература, представленная в поисковой системе Академия Google, научных электронных библиотеках «eLibrary.ru» и «КиберЛенинка» и MedLine на тему «хроническая почечная недостаточность и сердечно-сосудистые заболевания», «кардиоренальные взаимодействия».

### **Результаты и обсуждение**

Хроническая болезнь почек - это наднозологическое понятие, которое объединяет пациентов, имеющих признаки повреждения почек и/или снижение почечной функции, сохраняющихся при повторных исследованиях в течение 3 месяцев и более [KDIGO, 2013].

Маркерами повреждения почек (если они сохраняются на протяжении 3 месяцев и более) являются: альбуминурия 30 мг/сут и более, отношение Ал/Кр > 30 мг/г, изменение мочевого осадка, признаки канальцевой дисфункции почек, структурные изменения почек по данным визуализирующих методов исследования, гистологические изменения почек, трансплантация почки в анамнезе [KidneyDisease: Improving Global Outcomes, 2012].



Маркером снижения почечной функции является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> [KDOQI, 2002].

По рекомендациям Национального почечного фонда, ХБП классифицируется в соответствии с показателями СКФ. В новых рекомендациях KDIGO предложена индексация ХБП по уровню альбуминурии, которая выделяет 3 категории (табл.1) [KDIGO, 2013; *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, 2012].

Таблица 1  
Table. 1

**Индексация ХБП по уровню альбуминурии**  
**Indexation of CKD in the level of albuminuria**

Показатель/индексация по степени	Незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
Альбумин в моче, СЭА (мг/сут)	<30	30-300	>300
Ал/Кр мочи (мг/г)	<30	30-300	>300
Общий белок в моче, СЭБ (мг/сут)	<150	150-500	>500
ОБ/Кр мочи (мг/г)	<150	150-500	>500
ОБ/Кр мочи (мг/ммоль)	<15	15-50	>50
Ал/Кр мочи (мг/ммоль)	<3	3-30	>30

Использование таких категорий, как СКФ и альбуминурия позволяет стратифицировать больных с ХБП по риску почечных исходов (сюда относится прежде всего терминальная почечная недостаточность), эндокринных, сердечно-сосудистых, метаболических осложнений и смертности. Уровень альбуминурии, к тому же, отражает наличие генерализованной эндотелиальной дисфункции, являющейся причиной прогрессирующего атерогенеза [Свиридова, 2013; Aguilar et al, 2010].

В крупных популяционных исследованиях СКФ определялся в основном расчетными методами- СКД-ЕРІ, формула Кокрофта-Голта, MDRD, клиренсовый метод определения СКФ использовался во всех исследованиях при беременности, ожирении, тетра/палаплегиях, заболеваниях скелетной мускулатуры, в старческом возрасте. Кроме того, для оценки функционального состояния почек в исследованиях определялся цистатин С в крови, липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек (kidney injury molecule-1), интерлейкин 18 (ИЛ-18), диметиларгинин и печеночный тип СЖК-связывающего протеина [Butler et al., 2004; Ronco et al., 2010]. Для определения экскреции альбумина/ общего белка с мочой в настоящее время применяются качественные (сухие тест-полоски) и количественные методы (иммуноферментные, радиоиммунные, иммунотурбидиметрические, фотометрические- краситель пирогалловый красный) [Смирнов, 2005].

**Современная градация кардиоренального континуума**

Для обозначения взаимного влияния сердечно-сосудистой и почечной патологии было введено понятие «Кардиоренальный синдром (КРС)». В 2010 г. был опубликован документ «Cardiorenalsyndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative», который явился результатом работы исследователей в рамках Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group [Ronco et al., 2010].

В нем было дано определение кардиоренальному синдрому как патофизиологическому расстройству сердца и почек, при котором острое/хроническое нарушение одного из этих органов ведет к дисфункции другого [KDIGO, 2013; Ronco et al., 2010]. Особенностью консенсусного соглашения является декларация о неоднородности кардиоренального синдрома и выделение основных 5 его типов, в зависимости от комбинаций одновременного нарушения функций почек и сердца.

В работах С. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker, I. Anand, N. Aspromonte, S.M. Bagshaw приведена модификация основных типов кардиоренальных патологических взаимоотношений:

I тип - острый кардиоренальный синдром, при котором острая сердечная недостаточность (ОСН) приводит к формированию острой почечной недостаточности;

II тип - хронический кардиоренальный синдром, при котором хроническая сердечная недостаточность (ХСН) приводит к формированию ХБП (снижение фракции выброса, ударного объема, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, иммунологическое повреждение, провоспалительная и нейрогуморальная активация, атеросклероз, гипоперфузия почек, ишемия, некроз, склероз, фиброз, апоптоз);

III тип - острый ренокардиальный синдром, развивающийся вследствие острой почечной недостаточности, которая приводит к критическому снижению СКФ, активации симпатoadrenalовой и ренин-альдостерон-ангиотензиновой систем, нарушении энергетического, азотно-



го, водно-электролитного, минерального обменов, гиперкоагуляции, коагулопатии, васкулопатии, провоспалительной активации, иммунологическим нарушениям, АГ, повышению объема циркулирующей крови, что приводит к ОСН;

IV тип - хронический ренокардиальный синдром: ХБП приводит к ХСН (активации симпатико-адреналовой и ренин-альдостерон-ангиотензиновой систем, нарушении энергетического, азотного, водно-электролитного, минерального обменов, гиперкоагуляции, коагулопатии, васкулопатии, провоспалительной активации, иммунологическим нарушениям, АГ, повышению объема циркулирующей крови, анемия, снижение СКФ, уремия);

V тип - вторичный кардиоренальный синдром: иные коморбидные состояния (метаболические, гемодинамические нарушения, лекарственные препараты, токсические вещества, анемия, гемобластозы, болезни накопления, в т.ч. амилоидоз, иммунологические нарушения, нарушения регуляции сердечного ритма, тонуса сосудов) приводят к формированию ХСН, ОПН, ХБП [Aguilar et al, 2010; Ronco et al., 2010].

Альбуминурия как индикатор нарушения функции почек связана с резистентностью к инсулину, повышением липопротеидов низкой плотности, гипертриглицеридемией, снижением уровня липопротеинов высокой плотности, гипергомоцистеинемией. На основании анализа многочисленных исследований можно предположить, что альбуминурия является более ранним и чувствительным маркером повреждения почек, чем уровень эндогенного креатинина. По данным многофакторного анализа J. Mann и соавт., относительный коэффициент риска, ассоциированный с альбуминурией, составляет 1,59, что превышает показатель, связанный с повышением концентрации креатинина (1,41). Вероятно, что повреждение сосудов клубочкового и канальцевого аппаратов почек приводит к появлению альбумина, белка в моче [Brosius et al., 2006].

Снижение СКФ можно рассматривать в качестве фактора риска неблагоприятного прогноза ССЗ по данным многочисленных российских исследований [Добронравов, 2013; Мухин, 2007]. По данным ряда многоцентровых исследований (HOPE, CHS, HOT, Framingham, ARIC, PREVEND, LIFE), работ J. P. Forman и В. М. Brenner, научной работы G. Manjunath и соавт. установлена взаимосвязь между сниженной СКФ и высоким процентом систолической артериальной гипертензии, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, гипертрофией левого желудочка, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца у таких пациентов [Butler et al., 2004; Hallan, 2006.]. Снижение СКФ, кроме того, является предиктором выраженного коронарного атеросклероза со стенозом более 50% просвета коронарных артерий. На основании результатов двух многоцентровых исследований (CHS и ARIC) авторы делают заключение, что показатель СКФ является независимым фактором риска развития ССЗ разной этиологии и коррелирует с выживаемостью и уровнем нейрого르몬ов в плазме крови [KDIGO, 2013; Ronco et al., 2008].

Международные рекомендации по артериальной гипертензии, безоговорочно признают альбуминурию и снижение СКФ основными факторами риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012].

У пациентов с ХСН снижение СКФ является более мощным прогностическим фактором смертности, чем степень нарушения сердечной функции (фракция выброса левого желудочка), функциональный класс по NYHA, и этот предиктор связан с повышением уровней предсердного натрийуретического пептида [Резник и др., 2007; Mullens et al., 2009.].

Кроме того, снижение СКФ в популяции населения в возрасте 45-74 лет ниже 60 мл/мин выступает в качестве довольно значимого фактора риска острого инфаркта миокарда, что очевидно связано с сердечно-сосудистой кальцификацией [Харламова, Ильичева, 2011.].

В многочисленных научных исследованиях изучаются особенности формирования и течения ишемической болезни сердца у пациентов с ХБП. Так, в долгосрочном отечественном исследовании Добронравова В.А. и соавт. 119 пациентов на гемодиализе, было выявлено, что у 50,5% больных были выявлены признаки инфаркта миокарда, среди них – у 82% произошло прогрессирование, стенокардия – у 52,2%, признаки безболевого ишемии миокарда – у 23,4% [Добронравов, 2013].

У пациентов, кроме того, обнаруживались более высокие значения тропонина с наличием признаков инфаркта миокарда, что говорит о развитии глубокого повреждения миокардиоцитов хронического характера (т.к. случаи острого коронарного синдрома у пациентов были исключены). Причем при уровне тропонина >0,05 нг/мл относительный риск кардиальной смерти увеличивался в 5-6 раз [Добронравов, 2013]. В исследовании была установлена связь между снижением диастолического артериального давления, гипергомоцистеинемией и прогрессированием инфаркта миокарда. Дебют и прогрессирование ИБС были характерны для раннего диализного периода.

По данным ряда многоцентровых исследований кальциноз клапанов сердца у пациентов на диализе встречается в 30-78 % случаев, в то время как на додиализном этапе в 22% случаев, что дает нам право сделать вывод - частота клапанного кальциноза нарастает по мере прогрессирования ХБП [Добронравов, 2013]. Причем, по данным обзорных статей М. Sarnak и соавт., именно кальциноз обуславливает развитие атеросклероза в большей мере, чем фиброатероматоз [Sarnak, et al. 2002].

Распространенность гипертрофии левого желудочка у пациентов с СКФ  $>30$  мл /мин составляет около 16%, у пациентов с СКФ  $<30$  мл/мин — 39 %. В крупномасштабном исследовании LIFE выявлена связь ГЛЖ с АД. Гипертрофии левого желудочка на додиализных стадиях ХБП сопутствует повышение АД в среднем до  $166 \pm 29$  и  $95 \pm 16$  мм рт.ст. При отсутствии ХБП ГЛЖ сопутствует повышение АД до  $134 \pm 16$  и  $82 \pm 10$  мм рт. ст.). Причем, при адекватном контроле АД обнаружен регресс концентрической гипертрофии левого желудочка [Грицаенко и др., 2013; KDIGO, 2013]. Кроме этого, ХБП ассоциирована с повышенным риском фибрилляции предсердий.

Н.А. Мухин считает, что причиной развития кардиоренального синдрома является общность патогенеза, факторов риска дезадаптивного ремоделирования почечной ткани, стенки сосудов и сердечной мышцы [Мухин, 2007].

М. Sarnak и соавт. в своей статье, анализируя данные литературы, выделили 3 патологические формы ССЗ у больных с ХБП: нарушение геометрии сердца, в том числе гипертрофия левого желудочка, кардиомиопатии, ремоделирование сосудов (артериосклероз), атеросклероз [Sarnak, et al. 2002]. У больных с ХБП значительно преобладают традиционные факторы риска развития ССЗ, такие как: возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гипертрофия ЛЖ, повышение липопротеинов низкой плотности, холестерина, триглицеридов.

Кроме этого, у пациентов с хронической почечной патологией существуют и дополнительные факторы риска, играющие негативную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. К ним относится анемия, хроническое воспаление, нарушение кальций-фосфорного обмена, повышение уровня С-реактивного белка, эндотелиальная дисфункция, нарушение свертывающей системы крови, дисбаланс между эндотелином и NO, гиперактивность симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем [Ефремова и др., 2015].

Большую актуальность представляет ассоциация ХБП и эссенциальной артериальной гипертензии. Состояние почечной функции всегда находилось и находится в центре внимания при изучении патогенеза и лечении артериальной гипертензии. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, почки являются регулятором АД, а с другой — сами являются органом-мишенью при его повышении. Нарушение способности нормально регулировать обмен натрия вследствие внутрипочечных патологических изменений или неадекватного ответа почек на экстраренальный механизм, запускающий артериальную гипертензию, является одним из наиболее значимых механизмов ее начала и развития. Почечная вазоконстрикция была выявлена на начальной стадии эссенциальной артериальной гипертензии, и этот процесс устранялся путем введения блокаторов кальциевых каналов и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). На более поздних стадиях заболевания резистентность почечных сосудов постоянно повышена вследствие структурных изменений почечных сосудов (нефросклероз) [Грицаенко и др., 2013]. Так, В. С. Моисеев и Ж. Д. Кобалава выявили высокую степень взаимосвязи между гиперурикемией и рядом показателей суточного мониторирования АД, индексом массы миокарда левого желудочка [Мухин, 2007]. В работах Р. McCullough и соавт. было изучено повышение относительного риска возникновения предсердных и желудочковых аритмий, сердечных блокад, асистолии, легочной недостаточности и кардиогенного шока, инфаркта миокарда параллельно с градуированным снижением почечной функции. Адекватная функция почек может быть первичной детерминантой степени компенсированности у больных с ССЗ, и терапия, которая способствует улучшению почечной функции может отсрочить прогрессирование не только почечной патологии, но и ССЗ [Ronco C. et al., 2010].

### **Современные взгляды на патогенетические аспекты взаимодействия почек и сердечно-сосудистой системы, принципы ведения пациентов**

В ходе изучения и анализа большого количества зарубежной и российской литературы, нами были выделены основные звенья патогенеза кардиоренального синдрома. Среди них - повышение центрального венозного давления, внутрипочечная гипертензия, гипоперфузия почек, недостаточность эндогенных механизмов, обеспечивающих эффективный салурез и натрийурез (система натрийуретических пептидов), генерализованная эндотелиальная дисфункция, системная провоспалительная, нейрогуморальная активация, прооксидантный стресс. Очевидно, что тканевая гипоперфузия органа-мишени с последующим возникновением ишемического, гипоксического (реперфузионного) воспалительного повреждения — морфологическая основа кардиоренального синдрома. Основные факторы, повреждения сердечно-сосудистой системы и почек включают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпато-адреналовой систем (САС) и изменение в почечной экскреции натрия (DNaU) [Смирнов А.В., 2005; Damman et al., 2009].

При повышении центрального венозного давления (ЦВД), задержка натрия и воды в организме является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание нормального уровня



тканевого кровотока. Гипоперфузия почек и поступление натрия в дистальные отделы петли Генле сопровождается образованием ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почки с увеличением продукции мощного вазоконстриктора ангиотензина II, в результате выносящий отдел артериолы клубочка почки сужается, что приводит к еще большему возрастанию внутриклубочкового давления [Белялов, 2009]. Почки парадоксально задерживают натрий и воду, несмотря на увеличение ОЦК, компенсируя недостаточность артериального кровенаполнения. Параллельно с этим активируется РААС, САС, выделяется вазопрессин, увеличивается выработка эндотелина, повышается продукция предсердного и мозгового натрий-уретических пептидов, провоспалительного цитокина-фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

Действие этих факторов и обуславливает развитие клинических проявлений ССЗ - ИБС, ХСН, ОНМК, заболевания периферических артерий, АГ, прогрессирование ХБП. При изменении почечной функции появляются новые вышеперечисленные факторы риска, усугубляющие течение почечной патологии и ССЗ, – анемия, нарушение кальциево-фосфорного обмена, дефицит витамина Д, гиперурикемия, нарушение соотношения NO/эндотелина в пользу последнего и др. [Грицаенко и др., 2013; Nohria et al., 2008].

Почки парадоксально начинают задерживать натрий в попытке восстановить артериальное кровенаполнение. Параллельно активируется нейрогормональная система (ренин-ангиотензин-альдостероновая система – РААС, или симпатическая часть периферической нервной системы), высвобождается вазопрессин, увеличивается продукция эндотелина, снижается продукция NO – эндотелиального релаксанта, что приводит к увеличению роста мезангиальных и гладкомышечных клеток сосудов, адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке, эндотелиальной дисфункции [Смирнов, 2005]. За последние 15 лет с помощью клинических и экспериментальных данных было доказано, что эндотелий – активная функционирующая ткань, поддерживающая гомеостаз в норме и при патологических процессах в организме. При почечной патологии нарушается баланс между вазоконстрикторами - тромбоксан А<sub>2</sub>, простагландин H<sub>2</sub>, эндотелины и ангиотензин II и вазодилаторами-NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин 12, натрийуретический пептид С и адреномедулин в пользу последних, что приводит в конечном итоге к атеро/артериосклерозу, генерализованной вазоконстрикции [Грицаенко и др., 2013; Смирнов, 2005; Hallan 2006]. Так как почки элиминируют факторы, повреждающие эндотелий, то при прогрессировании ХБП усиливается неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему традиционных, «фремингемских» факторов риска.

На сегодняшний день существует множество клинических исследований (RENAAL, IDNT, MICRO-HOPE, IRMA-2, PEACE, CREATE, TREAT, OPTIMIZE-HF и CHOIR), в которых изучается и доказывается эффективность тех или иных групп препаратов в кардио/нефропротекции, лечении анемии, гиперфосфатемии, гиперлипидемии и других дополнительных факторов риска при ХБП [Couser et al., 2011; Ronco et al., 2008; Young et al., 2008].

Пациенты, получающие заместительную почечную терапию - это лишь «верхушка айсберга» ХБП и ХПН. Между тем, уже умеренное снижение функции почек приводит к существенному снижению продолжительности жизни, ухудшению качества жизни, показателей здоровья, повышению расходов на лечение (потребность в госпитализациях у больных с ХБП выше на 41% по сравнению с людьми без ХБП, а смертность - на 44%). Эти факты дают основание поднимать проблему целесообразности разработки и внедрения мероприятий по ранней диагностике ХБП на популяционном уровне. Идея популяционного скрининга может быть признана рациональной в том случае, если огромные расходы на ее осуществление будут оправданы существенным улучшением показателей общественного здоровья [Швецов, 2014]. Нужны крупные проспективные исследования для обоснования этой точки зрения [Ефремова и др., 2015].

По многочисленным исследованиям доказано, что позднее поступление под наблюдение нефролога существенно увеличивает летальность, продолжительность госпитализации больных и стоимость лечения, а также связано с низким качеством жизни и худшими лабораторными показателями к началу гемодиализа. Своевременное выявление ХБП дает возможность провести профилактику, коррекцию анемии, гиперлипидемии, нарушений минерального, фосфорно-кальциевого обмена и других нарушений, сопутствующих ХБП.

Однако еще более важно то, что раннее выявление ХБП позволяет назначить нефропротективную терапию, которая приводит к замедлению прогрессирования почечной дисфункции, за счет чего возможно добиться отдаления гемодиализа и развития терминальной ХПН [Couser et al., 2011]. Длительность додиализного наблюдения нефрологом можно рассматривать как маркер ответственности в лечении больных между врачами-терапевтами, эндокринологами, кардиологами, ревматологами, урологами и нефрологами.

Врачи широкого круга специалистов должны быть хорошо осведомлены в необходимости проведения скрининга признаков ХБП в группах высокого риска, а также должны четко знать критерии направления больного на консультацию к нефрологу [Смирнов, 2005].

Перечень заболеваний, при которых обязательно проведение ежегодного скрининга на выявление ХБП: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, сердеч-

ная недостаточность, заболевания периферических артерий, поражение цереброваскулярных артерий, прием нефротоксических лекарств (длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов кальцинейрина, препаратов лития), аномалии развития мочевыводящих путей, почечнокаменная болезнь доброкачественная гипертрофия простаты, системная красная волчанка и другие заболевания соединительной ткани, терминальная хроническая почечная недостаточность или наследственные заболевания почек в семейном анамнезе, транзиторная гематурия или протеинурия в анамнезе в отсутствие урологической патологии [KDIGO, 2013].

Такие показатели как: снижение СКФ менее 30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, протеинурия более 0.5 г/сут (либо отношение альбумин/креатинин более 30 мг/ммоль (300 мг/г), либо отношение белок/креатинин более 50 мг/моль в утренней порции мочи), гематурия более 20 эритроцитов в поле зрения с неясным генезом, быстрое снижение СКФ (более 5 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> за год), прогрессирование ХБП (переход в более тяжелую стадию ХБП наряду с более чем 25% снижением СКФ), неконтролируемая артериальная гипертензия несмотря на прием трех различных препаратов в адекватной терапевтической дозе, некорригируемая анемия со снижением уровня гемоглобина ниже 100 г/л при СКФ <60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, персистирующая гипер- или гипокалиемия, нефролитиаз, хроническая почечная недостаточность у пациентов младше 18 лет остаются мало замеченными врачами первичного звена здравоохранения, а между тем, они являются критериями для обязательного направления пациента на консультацию к нефрологу [Butler et al., 2004; Couser et al., 2011; KDIGO, 2013].

В таких странах как - США, Великобритания, Италия («Remission Clinic») в настоящее время организованы системы ведения пациентов с ХБП. Они обеспечивают наиболее полное достижение целевых показателей, только 3.9% больных, включенных в исследовательскую программу, достигали ТПН по сравнению с 27.4% в контрольной группе [Coresh et al., 2003]. Через 9 мес после включения в программу процент больных с нормальным холестерином увеличился с 62 до 77%, с систолическим АД <130 мм рт. ст. — с 37 до 58%. Темпы снижения СКФ до включения в программу составляли 3.71 (1.49—7.46), через год — 0.29 (2.61—3.12) мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> [Butler et al., 2004; Coresh et al., 2003].

По нашему мнению, в нашей стране также необходимо разработать и внедрить комплекс мероприятий для решения проблемы ХБП и сердечно-сосудистых осложнений с помощью мобилизации всех сегментов системы Российского здравоохранения. Сюда можно отнести:

- раннее выявление факторов риска ХБП в популяции с использованием центров здоровья, программы диспансеризации, мониторинга электронных баз данных;
- информирование населения о принципах нефропрофилактики;
- постоянное обновление клинических рекомендаций по раннему выявлению признаков почечной патологии и стандартов по лечению заболеваний- факторов риска ХБП, а также по лечению сердечно-сосудистой патологии у больных с ХБП;
- развитие и повышение доступности структур нефрологической службы, сети консультативных кабинетов нефролога, налаживание механизмов их взаимодействия с системой первичной медико-санитарной помощи;
- обучение врачей различных специальностей, в особенности центров здоровья и профилактики, принципам скрининга ХБП, нефропрофилактики и нефропротекции;
- широкое внедрение теста на альбуминурию для выявления ХБП, по крайней мере, у больных СД и АГ. Применение расчета СКФ по формулам СКD-EPI в дополнение к определению креатинина сыворотки крови;
- мониторингирование СКФ, альбуминурии, протеинурии (при уровне общего белка в моче выше 0,5 г/л) у пациентов с выявленной ХБП в рамках диспансерного наблюдения с частотой, которая определяется индивидуальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, терминальной ХПН;
- рациональное использование немедикаментозных средств нефропротекции - малобелковой диеты, расширенного водного режима, физических упражнений. Коррекция разнообразных нарушений обмена, связанных с развитием ХБП;
- индивидуальный подход к выбору тактики нефро/кардиопротективной терапии.

### Заключение

Таким образом, хроническая болезнь почек является глобальной общемедицинской проблемой, имеющей серьезные социально-экономические последствия, наиболее очевидное из которых – колоссальные затраты государства на жизнесберегающую почечную заместительную терапию (диализ или трансплантация почки). «В России на лечение одного диализного больного в течение года расходуется не менее 1.5 млн рублей, что более чем в сто раз выше подушевого норма-



тива Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» [Швецов, 2014].

Давно стало известно, что между ХБП и ССЗ существует тесная патофизиологическая взаимосвязь, общность многих факторов риска развития и прогрессирования заболеваний.

Внедрение концепций ХБП и кардиоренального синдрома в практическое здравоохранение явилось важнейшим стратегическим подходом к снижению сердечно-сосудистой и общей смертности, увеличению продолжительности жизни населения, ведь понимание тонких механизмов взаимосвязи между факторами риска развития ССЗ и почечной патологией может явиться ключом к поиску эффективных способов профилактики и лечения сердечно-сосудистых и почечных заболеваний.

Рост распространенности в настоящее время ССЗ и ХБП вызывает необходимость дальнейшего углубленного исследования патофизиологических и ишемических особенностей возникновения и развития кардиоренального синдрома с точки зрения факторов риска, профилактических мер, терапевтических подходов, раннего вмешательства, нефрокардиопротективной стратегии, так как по опыту последних лет, при ХБП крайне опасны и неприемлемы «шаблонные» подходы, которые нивелируют индивидуальные особенности пациентов.

Кроме того, остается важнейшей задачей проведение проспективных обсервационных исследований, формирование и анализирование регистров пациентов с ХБП на додиализных стадиях, что даст возможность совершенствовать систему унифицирования риска терминальной почечной недостаточности и ССО, уточнять лабораторные показатели, предпочтительные комбинации нефропротективных средств, а также оптимизировать тактику лечения.

### Список литературы References

Белялов Ф.И. 2009. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и хроническая почечная недостаточность. *Нефрология и диализ*. 4: 57-59.

Belyalov F.I. 2009. Faktory riska serdechno-sosudistyh zabolevanij i hronicheskaja pochechnaja nedostatochnost' [Risk factors of cardiovascular diseases and chronic renal failure]. *Nefrologija i dializ*. 4: 57-59. (in Russian)

Грицаенко Г.А., Хусаинова Л.Н., Беляева И.Г., Мингазетдинова Л.Н. 2010. Кардиоренальный синдром как предиктор ремоделирования сосудов у больных артериальной гипертензией. *Фундамент. Исслед.* 3: 37-43

Gricaenko G.A., Husainova L.N., Beljaeva I.G., Mingazetdinova L.N. 2010. Kardiorenal'nyj sindrom kak prediktor remodelirovanija sosudov u bol'nyh arterial'noj gipertonie. [A cardiorenal syndrome as a predictor of remodeling vessels at patients with an arterial hypertension]. *Fundament. Issled.* 3: 37-43 (in Russian)

Добронравов В.А. 2013. Ишемия миокарда у больных на программном гемодиализе. *Нефрология*. 17(1): 49-59.

Dobronravov V.A. 2013. Ishemija miokarda u bol'nyh na programnom gemodialize [A myocardium ischemia at patients on a program hemodialysis]. *Nefrologija*. 17(1): 49-59. (in Russian)

Ефремова О.А., Маликова А.А., Камышников Л.А., Болховитина О.А. 2015. Современные аспекты диагностики и лечения гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 22 (219). 12-17.

Efremova O.A., Malikova A.A., Kamyshnikova L.A., Bolhovitina O.A. 2015. Sovremennye aspekty diagnostiki i lechenija giperparatireoza u bol'nyh s hronicheskoy bolezn'ju pochek [Modern aspects of diagnosis and treatment of hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*. 22 (219). 12-17. (in Russian)

Мухин Н.А. 2007. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив*. 6: 6-9.

Muhin N.A. 2007. Snizhenie skorosti klubochkovoij fil'tracii — obshhepopuljacionnyj marker neblagoprijatnogo prognoza [Reduction of speed of a glomerular filtration — an all-population marker of the adverse forecast]. *Terapevticheskij arhiv*. 6: 6-9. (in Russian)

Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. 2005. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы нефрологии. *Нефрология*. 9 (3): 7-11.

Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kajukov I.G. 2005. Kardiorenal'nyj kontinuum: patogeneticheskie osnovy nefrologii [Cardiorenal continuum: pathogenetic fundamentals of nephrology]. *Nefrologija*. 9 (3): 7-11. (in Russian)

Свиридова М.С., Ефремова О.А., Камышников Л.А. 2013. Распространённость ХБП I-III стадий в Белгородской области. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация»* 4(147): 182-186.

Sviridova M.S., Efremova O.A., Kamyshnikova L.A. 2013. Rasprostranjonnost' HBP I-III stadij v Belgorodskoj oblasti [Abundance of a chronic disease of kidneys I-III of stages in the Belgorod region]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija «Medicina. Farmacija»* 4(147): 182-186. (in Russian)

Свиридова М.С., Ефремова О.А., Кравчун П.Г., Швакова Н.Б., Стуликов О.Э., Шушляпин О.И. 2013. Особенности эпидемиологии кардиоренального и ренокардиального синдромов в Белгородской области. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 11: 220-224.

Sviridova M.S., Efremova O.A., Kravchun P.G., Shvakova N.B., Stulikov O.E., Shushljapin O.I. 2013. Osobennosti jepidemiologii kardiorenal'nogo i renokardial'nogo sindromov v belgorodskoj oblasti Features of [Epidemiology and renocardialnogo cardiorenal syndromes in the Belgorod region]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*. 11: 220-224.





- Резник Е. В., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И., Волынкина В. М. 2007. Изменения функции почек у больных ХСН. Сердеч. недостат. 8 (2): 89–94.
- Reznik E. V., Gendlin G. E., Storozhakov G. I., Volynkina V. M. 2007. Izmenenija funkicii pochek u bol'nyh HSN. Serdech. nedostat. 8 (2): 89–94. (in Russian)
- Харламова У.В., Ильичева О.Е. 2011. Хроническая сердечная недостаточность у больных хронической почечной недостаточностью. Медицинский альманах. Кардиология. 3 (16): 72-74.
- Harlamova U.V., Il'icheva O.E. 2011. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' u bol'nyh hronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'ju [A chronic heart failure at patients with a chronic renal failure]. Medicinskij al'manah. Kardiologija. 3(16): 72-74. (in Russian)
- Швецов М.Ю. 2014. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. Consilium Medicum.07: 51-64.
- Shvecov M.Ju. 2014. Hronicheskaja bolezni' pochek kak obshhemedicinskaja problema: sovremennye principy nefroprofilaktiki i nefroprotektivnoj terapii [Chronic kidney disease is a medical problem: the modern principles nefroprofilaktiki and renoprotective therapy]. Consilium Medicum.07: 51-64. (in Russian)
- Aguilar M.I., O'Meara E.S., Seliger S., Longstreth W.T. Jr, Hart R.G., Pergola P.E., Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J., Rifkin D.E. 2010. Albuminuria and the risk of incident stroke and stroke types in older adults. Neurology. Sep 1.
- Bock J.S., Gottlieb S.S. 2010. Cardiorenal Syndrome. Circulation. 121: 2592-2600
- Brosius F.C., Hostetter T.H., Kelepouris E., Mitsnefes M.M., Moe Sh. M, Moore M.A., Pennathur S., Smith G.L., Wilson P.W. 2006. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease. Circulation. 114(10): 1083-1087.
- Butler J., Forman D.E., Abraham W.T., Gottlieb S.S., Loh E., Massie B.M., O'Connor C.M., Rich M.W., Stevenson L.W., Wang Y., Young J.B. 2004. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. Am Heart J. 147: 331-338.
- Couser W.G., Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. 2011. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney Int. 80 (12): 1258–1270.
- Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G., Levey A.S. 2003. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am. J. Kidney Dis. 41 (1): 1–12.
- Damman K., van Deursen V.M., Navis G., Voors A.A., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L. 2009. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 53: 582–588.
- Hallan S.I. 2006. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J. Am. Soc. Nephrol. 17 (8): 2275–2284.
- KDOQI /DOQI 2002. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am. J. of Kidney Diseases. 39: 2.
- KDIGO. 2013. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Garabed Eknoyan. Kidney int. 3 (1): 1–150.
- KidneyDisease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012. Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2 (4)
- Litovkina O.N., Nekipelova E.V., Sirotina S.S., Yakunchenko T.I., Efremova O.A., Sorokina I.N. 2014. Polymorphism of vascular homeostasis genes and progression of chronic kidney disease in patients with chronic glomerulonephritis. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 5(5): 1079-1082.
- Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S., Sokos G., Taylor D.O., Starling R.C., Young J.B., Tang W.H. 2009. Importance of venous congestion for worsening renal function in advanced decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 53: 589–596.
- Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A., Pauly D.F., Fonarow G.C., Shah M., Yancy C.W., Califf R.M., Stevenson L.W. 2008. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. J Am Coll Cardiol. 51: 1268–1274.
- Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. 2008. Cardiorenal syndrome. J. Am. Coll. Cardiol. 52: 1527-1539.
- Ronco C., McCullough P., Anker S.D., Anand I., Aspromonte N., Bagshaw S.M., Bellomo R., Berl T., Bobek I., Cruz D.N., Daliento L., Davenport A., Haapio M., Hillege H., House A., Katz N.M., Maisel A., Mankad S., Zanco P., Mebazaa A., Palazzuoli A., Ronco F., Shaw A. 2010. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. Eur. Heart J. 31: 703-711.
- Sarnak M. J., Tighiouart H., Manjunath G., MacLeod B., Griffith J., Salem D., Levey A.S. 2002. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. J. Am. Coll. Cardiol. 40 (1): 27–33.
- Tonelli M., Wiebe N., House A., Rabbat C., Fok M. 2006. Chronic kidney disease and mortality risk: a systemic review. J Am Soc Nephrol. 17: 2034–2047.
- Young J.B., Abraham W.T., Albert N.M., Stough W.G., Gheorghiadu M., Greenberg B.H., O'Connor C.M., She L., Sun J.L., Yancy C.W., Fonarow G.C., 2008. for the OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). Am J Cardiol. 101: 223–230.