

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ ВЗАИМОСВЯЗИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Ж. В. Веснина, Ю. А. Арсеньева

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН, Томск

В обзоре изложены современные представления о развитии и патогенезе кардиоренального синдрома. Представлены данные литературы, посвященной изучению хронических заболеваний почек (ХЗП) в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), рассмотрены особенности патофизиологии и патоморфологии ССЗ у больных с ХЗП, а также взаимосвязь ХЗП с традиционными факторами риска развития ССЗ. Проанализированы результаты исследований, посвященных развитию почечной дисфункции как осложнения хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: дисфункция почек, сердечная недостаточность

CARDIORENAL SYNDROME: CURRENTS VIEWS OF RELATIONSHIPS BETWEEN RENAL AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Zh. V. Vesnina, Yu. A. Arsenieva

Institute of Cardiology, Tomsk

Current concepts of the development and pathogenesis of cardiorenal syndrome are considered. Special emphasis is laid on the data concerning chronic renal diseases (CRD) as risk factors of cardiovascular disorders (CVD), pathophysiological features of CVD concomitant with CRD, and relationships between CRD and traditional risk factors of CVD. The development of renal dysfunction is regarded as a complication of the heart failure.

Key words: renal function, heart failure

Хронические заболевания почек как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

В настоящее время рост распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) вызывает необходимость дальнейшего углубленного исследования патофизиологических и клинических особенностей возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с точки зрения факторов риска, профилактических мер, терапевтических подходов, раннего вмешательства и т. д. [1].

Внимание ученых и клиницистов привлекает тот факт, что, несмотря на быстрое совершенствование технологии диализа, смертность пациентов с заболеваниями почек в конечной стадии остается очень высокой и даже сравнима с таковой у онкологических больных с метастатическими поражениями. Основной причиной смертности при этом являются ССЗ. При этом уровень летальности пациентов, имеющих хроническую почечную недостаточность (ХПН) даже ранней стадии, в 2 раза выше, чем в целом по популяции [2]. ССЗ часто развиваются задолго до возникновения терминальной стадии хронического заболевания почек (ХЗП), поэтому больные с нарушенной почечной функцией имеют более высокую вероятность умереть от ССЗ, чем от ХПН [3]. Многочисленные исследования показали, что нарушение функции почек прочно взаимосвязано с прогнозом развития сердечной недостаточности (СН) у больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [1, 4, 5]. Более того, почечная дисфункция является сильным независимым фактором риска неблагоприятного течения ИБС и смертности пациентов с прогрессирующей СН [1, 4—8], а также больных, перенесших острый инфаркт миокарда [5, 9, 10].

Тесные взаимосвязи между изменениями почек и органов сердечно-сосудистой системы привели к заключению о наличии своеобразной клинико-патогенетической общности — «кардиоренального континуума», пробле-

ма которого в последнее время привлекает все большее внимание исследователей и практических врачей [11, 12]. Существует достаточно большое число научных исследований, доказывающих, что даже умеренное нарушение функции почек приводит к достоверному увеличению частоты развития ИБС [9, 13, 14], артериальной гипертензии [13, 15] сердечной недостаточности [1, 13]. Отечественные авторы, в частности Н. А. Мухин и соавт. [16], считают, что объединяющим обстоятельством для развития кардиоренального синдрома является общность факторов риска и патогенеза процессов дезадаптивного ремоделирования почечной ткани, сосудистой стенки и миокарда. В связи с этим необходим комплексный подход в плане изучения механизмов развития, прогрессирования и взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы.

В обзорной статье М. Sarnak и соавт. [13] анализируют данные литературы, связанные с определением и классификацией по степени тяжести ХЗП как фактора риска развития ССЗ, особенности их течения, а также взаимосвязь ХЗП с традиционными факторами риска развития ССЗ.

Различают 3 патологические формы ССЗ у больных с ХПН: нарушение геометрии сердца, включая гипертрофию ЛЖ и кардиомиопатию; атеросклероз; ремоделирование крупных сосудов — артериосклероз.

У больных с ХЗП было обнаружено значительное преобладание атеросклероза. При этом атеросклеротические изменения чаще обусловлены кальцинозом, чем фиброатероматозом, и сопровождаются утолщением интимы по сравнению с показателем в остальной популяции. У больных с ХЗП также значительно чаще развивается кардиомиопатия. Большинство «традиционных» факторов риска развития ССЗ, такие как возраст, сахарный диабет, систолическая артериальная гипертензия, гипертрофия ЛЖ, повышение уровня липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, также значительно преобладали у больных с ХЗП. Среди «нетрадицион-

ных» факторов риска авторы уделили внимание протеинурии (микроальбуминурии) и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как наиболее важным проявлениям ХЗП. Установлено, что микроальбуминурия связана с такими проявлениями ССЗ, как утолщение интимы сонных артерий, наличие концентрической гипертрофии ЛЖ и нарушения геометрии и массы миокарда у больных с артериальной гипертензией, а также с увеличением частоты электрокардиографических признаков ишемии миокарда. У больных с микроальбуминурией также преобладали клинические проявления ССЗ. Взаимосвязь между микроальбуминурией и ССЗ изучена достаточно хорошо. Микроальбуминурия как индикатор нарушения функции почек легкой и средней степени связана с резистентностью к инсулину, гипертриглицеридемией, снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышением уровней липопротеидов, гипергомоцистеинемией и т. д. [17]. Во многих случаях физиологические, метаболические и катаболические функции почек позволяют логически объяснить эти взаимосвязи. На основании полученных данных можно предположить, что микроальбуминурия является более ранним и чувствительным маркером повреждения почек, чем уровень сывороточного креатинина. J. Mann и соавт. [18] на основании многофакторного анализа обнаружили, что микроальбуминурия является независимым фактором риска развития ССЗ; относительный коэффициент риска, ассоциированный с микроальбуминурией, составил 1,59, что значительно превысило показатель (1,40), связанный с повышением концентрации креатинина. Вполне вероятно, что поражение почечных сосудов приводит к повреждению клубочков и канальцев почек, что в свою очередь вызывает микроальбуминурию. Из этого логически следует, что те же факторы риска, что приводят к развитию внепочечных ССЗ, могут вносить свой вклад в патогенез поражения почечных сосудов и микроальбуминурии [17].

Согласно мнению отечественных авторов, снижение СКФ можно рассматривать в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, прежде всего ССЗ, что вполне соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений [8, 9, 19]. Показано, что снижение СКФ также взаимосвязано с факторами риска и высоким преобладанием клинических и морфофункциональных признаков ССЗ. Так, в ряде многоцентровых исследований (HOPE, CHS, HOT, Framingham и ARIC) было установлено, что уровни систолического артериального давления (АД), общего холестерина и процент больных с низким уровнем ЛПВП были более высокими у больных со сниженной СКФ. Снижение СКФ также сочеталось с наличием сахарного диабета, гипертрофии ЛЖ, ИБС и СН. Имеются данные о том, что степень снижения почечной функции также взаимосвязана с объемом поражения коронарных артерий и повышением уровня креатинина до 1,2—1,9 мг/дл является независимым предиктором значительно выраженного коронарного атеросклероза со стенозом более 50% просвета коронарных артерий. При этом, однако, сама по себе прогностическая значимость нарушения функциональной способности почек не зависит от степени тяжести атеросклеротического поражения коронарных сосудов и систолической функции ЛЖ [20]. Важная роль снижения СКФ как независимого прогностического фактора неблагоприятного течения ССЗ продемонстрирована в работах G. Manjunath и соавт. [15, 21]. Выявлены различия вероятности развития ССЗ в течение 5 лет (исследование CHS) по уровню СКФ как с учетом, так и без учета других факторов риска [21]. Снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² было ассоциировано с установленными коэффициентами риска, равными 1,05, 1,07, 1,04 и 1,06, прогрессирующая, воз-

никновения, рецидива ССЗ и смертности соответственно [15, 21]. При этом не выявлено достоверной взаимосвязи между СКФ и другими «традиционными» факторами риска исхода и осложнений ССЗ [21]. На основании результатов двух многоцентровых исследований (CHS и ARIC) авторы приходят к выводу о том, что показатель СКФ является независимым фактором риска развития ССЗ разной этиологии.

Похожие данные получены в исследовании H. Hillege и соавт. [22], согласно которым нарушение функции почек (снижение СКФ) является более мощным прогностическим фактором смертности от ХСН, чем степень нарушения сердечной функции (фракция выброса (ФВ) ЛЖ, функциональный класс (ФК)) по NYHA, и этот предиктор связан с повышением уровней N-конечного предсердного натрийуретического пептида. T. Smilde и соавт. [6] сравнивали функцию почек у больных с ХСН ишемической и неишемической этиологии и оценивали взаимосвязь с прогнозом и нейрогормональной активацией. Мультивариантный анализ показал, что СКФ является сильным прогностическим критерием смертности у больных обеих групп. Относительный риск составил 3,04 и 1,81 для больных с дилатационной кардиомиопатией и ИБС соответственно. Авторы пришли к выводу, что показатель СКФ коррелирует с выживаемостью и уровнем нейрогормонов в плазме крови в обеих группах.

Хотя больные с ХПН имеют те же традиционные факторы риска, что и остальная популяция, однако ряд связанных с уремией факторов риска, таких как анемия [23, 24], нарушение кальций-фосфорного баланса (метаболизма) [25—27] и хроническое воспаление [2, 25, 28], могут также играть свою негативную роль в развитии ССЗ у данной категории пациентов. Так, I. Salusky и W. Goodman [26] в своей работе анализируют данные литературы, касающиеся кардиоваскулярной кальцификации у больных с ХПН, получающих продолжительную терапию с использованием перитонеального диализа [26]. Сердечно-сосудистая кальцификация приводит к развитию большого числа клинически значимых осложнений, таких как ишемия и инфаркт миокарда, нарушение миокардиальной функции, ХСН, недостаточность клапанного аппарата и сердечные аритмии. Так, A. Naydar и соавт. [27] с помощью электронно-лучевой томографии показали, что у всех больных с ХЗП имела место кальцификация коронарных артерий, которая была более выраженной при наличии стенозирующего коронарного атеросклероза [27].

Ряд авторов указывают на то, что, помимо продолжительной гиперфосфатемии, значительный вклад в развитие процессов кальцификации вносит хронический воспалительный процесс [2, 25, 29]. Экспериментально доказано, что медиаторы воспаления, такие как провоспалительные цитокины и адипоцитокينات, могут провоцировать, вызывать, активировать, стимулировать и ускорять сосудистую кальцификацию *in vitro* [25]. Более того, α_2 -Heremans Schmid гликопротеин (фетуин), эндогенный ингибитор кальциноза, при хроническом воспалении свои регуляторные свойства проявляет в меньшей степени, а снижение уровня фетуина считают прогностическим признаком смертности (летального исхода) у больных с терминальной стадией заболевания почек. Хроническое воспаление, нетрадиционный фактор риска, который встречается у всех больных, находившихся на диализе, может быть пусковым механизмом прогрессирующего атеросклеротического поражения сосудов сердца и нарушения тканевого питания, которое в свою очередь является важным фактором риска развития ССЗ. Причины воспаления при диализе многофакторны и включают как связанные, так и не связанные с диализом факторы. ХЗП запускают порочный круг, включающий нарушение питания, воспаление и атеросклероз,

так называемый МІА-синдром [2], который напрямую связан с исключительно высоким уровнем летальности у таких больных [29].

Таким образом, имеющиеся научные и клинические данные указывают на то, что почки играют важную роль в прогрессировании и прогнозе течения ХСН. При этом отмечается, что даже небольшое снижение функции почек значительно усугубляет течение основной кардиальной патологии, одновременно увеличивая частоту осложнений и риск смерти, и наоборот, ухудшение сократительной функции миокарда отражается на работе почек самым негативным образом [7, 8]. По этой причине почечная недостаточность средней (умеренной) степени является распространенным феноменом в данной популяции пациентов. ФВ ЛЖ, СКФ и ФК по NYHA не только прогностически важны, но и действуют независимо, подтверждая гипотезу о том, что функция сердца, клиническое состояние и функция почек в частности, представляют собой различные прогностические единицы ХСН [1].

Почечная недостаточность, как показано Р. McCullough [30], ассоциирована с еще более множественными изменениями в сосудистой патофизиологии, ухудшающими прогноз ССЗ. Эти изменения, помимо уже указанного нарушения электролитного обмена, обуславливающего возникновение аритмий и кальцификации сосудов, включают в себя также эндотелиальную дисфункцию, повышение уровня С-реактивного белка, дисбаланс соотношения эндотелин/NO, нарушения свертывающей системы крови, а также гиперактивность симпатической и ренин-ангиотензиновой систем.

Наличие нарушения почечной функции ассоциировано с более высокой частотой неблагоприятного течения и смертности не только при прогрессирующей СН, но и при эссенциальной артериальной гипертензии и после инфаркта миокарда. Симптомы повреждения функции почек, микроальбуминурия, повышение уровня сывороточного креатинина, снижение расчетного уровня клиренса креатинина или явная протеинурия являются независимыми неблагоприятными прогностическими предикторами во всех трех перечисленных выше клинических ситуациях [5].

Почки и высокое АД тесно взаимосвязаны. Состояние функции почек всегда находилось в центре внимания при изучении патогенеза и лечения артериальной гипертензии. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, они играют важную роль в регуляции АД, а с другой — сами являются органом-мишенью при его повышении [31]. Нарушение способности нормально регулировать обмен натрия вследствие внутрипочечных патологических изменений или неадекватного ответа почек на экстраренальный механизм, запускающий процесс повышения АД, является одним из наиболее значимых механизмов начала и развития эссенциальной артериальной гипертензии [32]. Более того, почечная вазоконстрикция была выявлена на начальной стадии эссенциальной артериальной гипертензии, и этот процесс устранялся путем введения блокаторов кальциевых каналов и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [32]. На более поздних стадиях заболевания резистентность почечных сосудов постоянно повышена вследствие структурных изменений почечных сосудов (например, при нефросклерозе). Такое структурное нарушение может лежать в основе клинически выявляемой микроальбуминурии [33] или развития протеинурии, а также повышения уровня сывороточного креатинина или снижения его клиренса. По данным Г. А. Грицаенко и соавт. [34], высокие уровни АД и развитие инсулинорезистентности приводят к ухудшению показателей функционального состояния почек на фоне повышенной ригидности магистральных почечных артерий. В. С. Моисеев и Ж. Д. Кобалава [19] вы-

явили высокую значимость взаимосвязи гиперурикемии с рядом показателей суточного мониторирования АД и индексом массы миокарда ЛЖ.

Исходная почечная функция, определяемая по уровню сывороточного креатинина или рассчитанному клиренсу креатинина, как было показано, является независимым предиктором выживаемости пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда [9, 35]. Рассчитанный клиренс креатинина явился сильным прогностическим фактором как ранних, так и отдаленных событий у больных, у которых потребовалось срочное восстановление коронарного кровотока. Ступенчатое повышение относительного риска возникновения предсердных и желудочковых аритмий, сердечной блокады, асистолии, развития легочной недостаточности и кардиогенного шока было изучено в работе Р. McCullough и соавт. [36] параллельно с градуированным снижением функции почек. Исследователи пришли к заключению, что больные с рассчитанным значением клиренса креатинина менее 46,2 мл/мин имеют более высокий риск внутри- и послегоспитальной смертности.

Таким образом, нарушение функции почек играет ключевую роль в патофизиологии СН. Адекватность функции почек может быть первичной детерминантой степени компенсированности у больных с СН, и терапия, способствующая улучшению функции почек, может отсрочить прогрессирование СН [37]. Следовательно, для профилактики развития ССЗ и смертности должны быть разработаны и применяться на практике новые терапевтические стратегии [1].

Развитие почечной дисфункции как осложнение хронической сердечной недостаточности

Ряд исследователей отметили, что развитие прогрессирующей почечной дисфункции является частым осложнением ХСН [4, 7, 38—42]. По данным F. McAlister и соавт. [4], более чем в 50% случаев у больных с СН имеется нарушение функции почек. По результатам радионуклидной реносцинтиграфии нарушения функциональной активности почек были выявлены у подавляющего большинства (73%) обследованных с недостаточностью кровообращения (НК). При этом ХЗП в анамнезе имели лишь 13,5% обследованных [38].

В работе Ж. В. Весниной и соавт. [38] изучена взаимосвязь нарушений центральной гемодинамики и функциональной активности почек у больных с СН. С помощью пошагового регрессионного анализа установлена прямая корреляционная зависимость высокой степени достоверности нарушений фильтрации и эвакуации от уменьшения минутного объема сердца, сердечного индекса (ССИ) и коэффициента эффективности циркуляции, что позволяет рассматривать снижение сердечного выброса у больных с СН одним из ведущих факторов патогенеза почечной дисфункции. Выявлена также сильная обратная связь между нарушением легочной циркуляции, с одной стороны, и снижением фильтрационной способности почек — с другой.

Следует отметить, что минутный объем ЛЖ оказался, согласно нашим результатам [38], более показательной величиной для оценки влияния сердечного выброса на скорость клубочковой фильтрации, чем СИ, который был использован рядом исследователей и не во всех случаях оказывался в корреляционной взаимосвязи с показателями функции почек [39, 40]. Так, Т. Kos и соавт. [39] обнаружили, что эффективный почечный плазмоток не был взаимосвязан с величиной СИ. В экспериментальном исследовании Р. Alric и соавт. [40] не выявлено корреляционной зависимости между почечным кровотоком и изменениями сердечного выброса. В то же время S. Ljungman и соавт. [41] показали, что почечная фракция сердечного выброса и почечный кровоток прямо завися-



Рис. 1. Механизм уменьшения поступления натрия и воды в дистальные канальцы почек и нарушения резистентности к альдостерону и натрийуретическому пептиду [51].

от величины СИ; при этом в группе больных с СИ менее 1,5 СКФ была наименьшей. Полученные нами результаты позволяют говорить о том, что детерминирующее влияние на развитие почечной дисфункции у больных с НК оказывают изменения сердечно-легочной гемодинамики [38], и согласуются с результатами, полученными Т. Kos и соавт. [39]. Авторы изучили взаимосвязь параметров легочной циркуляции (давление заклинивания в капиллярах легких, среднее давление в легочной артерии, индекс резистентности легочных сосудов, давление в правом предсердии и ФВ правого желудочка) с уровнем эндотелина в плазме крови и показателями почечных функций у пациентов с III—IV ФК СН по NYHA. Указанные исследователи установили, что СКФ и почечный плазмоток (ППТ) у больных с СН значительно снижены по сравнению с нормой, а их величина имеет тенденцию к обратной корреляционной зависимости от уровня эндотелина. При этом не выявлено корреляции ППТ с СИ, индексом резистентности сосудов большого круга и АД, но обнаруживалась обратная связь ППТ с давлением заклинивания в капиллярах легких, средним артериальным легочным давлением, давлением в правом предсердии и ФВ правого желудочка. Авторы приведенной статьи приходят к выводу о важной роли эндотелина в патогенезе почечной вазоконстрикции.

Е. В. Резник и соавт. [42] оценивали состояние почек у больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ и изучили взаимосвязь расстройства отдельных функций почек у этих больных с тяжестью клинической симптоматики. Обнаружено, что дисфункция почек у больных с ХСН проявлялась снижением СКФ, повышением экскреции альбумина с мочой, а также нарушением функции канальцевого аппарата, о чем свидетельствовали глюкозурия, гиперфосфатурия, изменения показателей осморегулирующей функции почек. Степень корреляции тяжести клинического состояния обследованных с параметрами функциональной активности почек была такой же, как с показателями, отражающими функциональное состояние сердца.

Помимо нарушений сердечно-легочной гемодинамики, свой вклад в нарушение функции почек у пациентов с ССЗ вносят и такие факторы риска развития атеросклероза, как артериальная гипертензия и нарушения липидного обмена [43]. Показано, что повышение уровня

сывороточного креатинина прямо коррелировало с соотношением липопротеинов низкой плотности и ЛПВП. У больных, имеющих коэффициент атерогенности более 4,4, нарушения функции почек наблюдались на 20% чаще, чем у больных с коэффициентом менее 3,2.

Полагают, что НК является причиной развития почечной дисфункции почек за счет уменьшения ренальной перфузии и повышения почечного сосудистого сопротивления [44]. Последнее является следствием повышения давления в системе нижней полой вены [45]. Бытует мнение, что на ранних стадиях СН снижение почечного кровотока не влияет на скорость клубочковой фильтрации или затрагивает ее в незначительной степени [44], поскольку при этом происходит компенсаторное повышение фракции фильтрации [41]. Бессимптомное (субклиническое) снижение почечной функции вряд ли имеет прямую причину. Известно, что функция почек коррелирует с рядом кардиоваскулярных факторов риска, которые могут вносить свой вклад в патогенез внутривисцеральных патологических процессов [1].

У больных с более тяжелой степенью СН СКФ становится более зависимой от афферентного артериолярного кровотока вследствие нейрогормональной активации и гемодинамических сдвигов [22, 41, 46, 47], поэтому на более тяжелых стадиях СН и почечный плазмоток, и СКФ, как правило, снижены [48]. Это негативный результат прогрессирующего снижения сердечного выброса и перфузионного почечного давления. Почечной вазоконстрикции способствует и нейрогормональная активация. Недавние исследования показали, что отрицательные изменения СКФ сильнее коррелируют с нейрогормональной активацией, чем с ФВ ЛЖ [22].

В то же время было показано, что функциональный почечный резерв может снижаться даже в случаях клинически бессимптомной дисфункции ЛЖ [48]. Так, у больных с НК I ФК по NYHA отсутствовала вазодилатация сосудов почек в ответ на инфузию аминокислоты, т. е. был снижен почечный гемодинамический (функциональный) резерв. Ключевым фактором развития этого патологического состояния, по мнению авторов, является ангиотензин II, поскольку ингибиторы АПФ, в частности эналаприл и лосартан, нормализовали почечный функциональный резерв. Ангиотензин II вовлекается

в процесс регуляции клубочковой гемодинамики и реабсорбции в проксимальных канальцах [49], поэтому прогрессирование гломерулосклероза и развития ХПН происходит, когда его уровни постоянно повышены. Ингибиторы АПФ не только снижают образование ангиотензина II, но также повышают уровень NO через кининовую систему [49]. Таким образом, нарушение внутривисцерального баланса между ангиотензином II и NO вносит свой вклад в нарушение внутривисцерального обмена натрия (водно-солевого баланса; рис. 1).

Патогенез кардиоренального синдрома

Задержка натрия и воды является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание нормального уровня кровотока. Способность почек сохранять баланс натрия в ответ на его повышенное обратное поглощение повреждается уже на ранних стадиях СН [50]. Уменьшение перфузионного давления и поступления натрия в дистальные участки петли Генле сопровождается увеличением образования ренина клетками юкстагломерулярного аппарата с локальным и системным увеличением продукции ангиотензина II. Последнее через сужение выносящей артериолы почечного клубочка в итоге приводит к «закреплению» повышенного внутривисцерального давления, что, как известно, представляет собой универсальный механизм прогрессирования дисфункции почек при СН [44].

Артериальная недостаточность — главный фактор в комплексе механизмов, которые приводят к задержке натрия и воды в почках при СН [51]. Уменьшение «наполненности артериальной циркуляции» может ошибочно интерпретироваться как следствие уменьшения объема циркулирующей крови. Почки парадоксально начинают задерживать натрий, несмотря на повышение объема жидкости в межклеточном пространстве, 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 [51]. Активация РААС также вызывает повышение концентрации натрий-уретических пептидов (предсердного и мозгового), а также многофункционального провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли α (рис. 2; см. вклейку) [52].

РААС активируется уже на ранних стадиях ХСН. Степень повышения уровня ренина плазмы обуславливает прогностический индекс у таких пациентов. На ранних стадиях СН повышение уровня ренина и альдостерона может быть незначительным или его может не быть вовсе, однако нормальные уровни этих гормонов у таких больных не соответствуют объему циркулирующей крови и межклеточной жидкости [53].

Сведения об авторах:

Веснина Жанета Владимировна — канд. мед. наук, врач-радиолог высшей кат., зав. лаб. радионуклидных методов исследования; e-mail: nuclear@cardio.tsu.ru
Арсентьева Ю. А. — врач-кардиолог кардиохирургического отделения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hillege H., van Gilst W., de Zeeuw D., van Veldhuisen D. J. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure. *Heart Fail. Monit.* 2002; 2 (3): 78—84.
2. Yao Q., Axelsson J., Stenvinkel P., Lindholm B. Chronic systemic inflammation in dialysis patients: an update on causes and consequences. *Asaio J.* 2004; 50 (6): 1ii—1vii.
3. Sarnak M. J. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (5, Suppl.): 11—17.
4. McAlister F. A., Ezekowitz J., Tonelli M., Armstrong P. W. Renal insufficiency and heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1004—1009.
5. Ruilope L. M., van Veldhuisen D. J., Ritz E., Lüscher T. F. Renal

function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1782—1787.

6. Smilde T. D., Hillege H. L., Navis G. et al. Impaired renal function in patients with ischemic and nonischemic chronic heart failure: association with neurohormonal activation and survival. *Am. Heart J.* 2004; 148 (1): 165—172.

7. Мухин Н. А., Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер. арх.* 2004; 6: 39—46.

8. Мухин Н. А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Тер. арх.* 2007; 6: 5—10.

Интересным является тот факт, что даже у больных с умеренной дисфункцией ЛЖ, у которых сердечный выброс снижен не более чем на 20% от исходного уровня, перфузия почек была заметно нарушена (на 50% и более) [41]. Также было отмечено уменьшение почечного функционального резерва при сохраненной ФВ [50]. Эти данные отражают наличие значительной почечной вазоконстрикции даже на начальных стадиях ХСН. В дальнейшем она способствует компенсаторной задержке натрия и воды для восстановления артериального кровенаполнения — сохранения его на нормальных значениях [52].

В свою очередь большое число метаболических нарушений, связанное с нарушениями функции почек, индуцирует поражение миокарда и его дисфункцию. Ангиотензин II, центральный продукт РААС, может играть ключевую роль в патофизиологии и прогрессировании ССЗ и болезней почек [1].

Вместе с тем NO, наиболее мощный эндотелиальный вазорелаксант, играет важную патофизиологическую роль при ССЗ, и у больных с ХСН его продукция нарушается в ответ на различную стимуляцию, включая нагрузку [54]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция связана с прогрессированием ХСН. Помимо кардиоваскулярных эффектов, NO является физиологическим антагонистом ангиотензина II в клубочковых и проксимальных канальцах почек и ингибирует рост мезангиальных и гладкомышечных клеток. NO «защищает» кровеносные сосуды от эндогенных повреждений с помощью молекулярных механизмов, предотвращающих адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к стенке сосуда и ингибирующих пролиферацию гладкомышечных клеток [55].

Эндотелий вследствие своего «стратегического» анатомического расположения между циркулирующей кровью и сосудистой стенкой играет важную роль в регуляции функций и структуры сосудов. За последние 10 лет с помощью клинических и экспериментальных данных было доказано, что эндотелий — активно функционирующая ткань, которая включена в процессы регуляции и поддержания гомеостаза в норме и при патологических процессах в организме. Это участие обусловлено тем, что эндотелий синтезирует ряд соединений, выполняющих вазомоторные функции. В конечном счете сосудистый тонус зависит от баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, продуцируемыми эндотелием. Вазоконстрикторные факторы эндотелия — это тромбоспан А₂, простагландин H₂, эндотелины и ангиотензин II; вазодилататоры включают в себя NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простациклин 12, натрийуретический пептид С и адреномедулин.

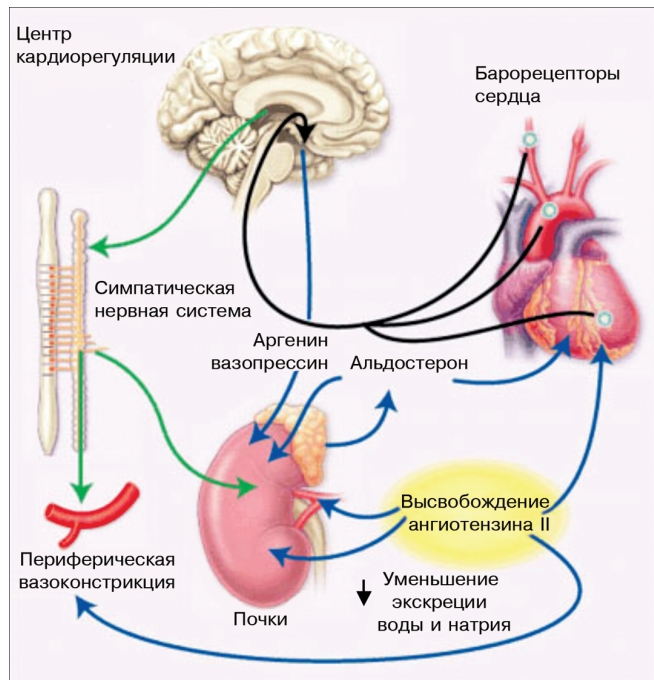
9. **Santopinto J. J., Fox K. A. A., Goldberg R. J.** et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003; 89 (9): 1003—1008.
10. **Al Suwaidi J., Reddan D. N., Williams K.** et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106 (8): 974—980.
11. **Смирнов А. В., Доброправов В. А., Каюков И. Г.** Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7—15.
12. **Смирнов А. В., Доброправов В. А., Каюков И. Г.** Проблема хронической болезни почек в современной медицине. *Артер. гипертенз.* 2006; 12 (3): 185—193.
13. **Sarnak M. J., Levey A. S., Schoolwerth A. C.** et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108 (17): 2154—2169.
14. **Coresh J., Astor B., Sarnak M. J.** Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004; 13 (1): 73—81.
15. **Manjunath G., Tighiouart H., Ibrahim H.** et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (1): 47—55.
16. **Мухин Н. А., Фомин В. В., Моисеев В. С.** и др. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертензии). *Тер. арх.* 2008; 8: 30—38.
17. **Kasiske B. L.** The kidney in cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 707—709.
18. **Mann J. F., Gerstein H. C., Pogue J.** et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 629—636.
19. **Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д.** Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). *Клин. фармакол. и тер.* 2002; 11 (3): 16—18.
20. **Ezekowitz J., McAlister F. A., Humphries K. H.** et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (8): 1587—1592.
21. **Manjunath G., Tighiouart H., Coresh J.** et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003; 63: 1121—1129.
22. **Hillege H. L., Girbes A. R., de Kam P. J.** et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102 (2): 203—221.
23. **Langston R. D., Presley R., Flanders W. D., McClellan W. M.** Renal insufficiency and anemia are independent risk factors for death among patients with acute myocardial infarction. *Kidney Int.* 2003; 64 (4): 1398—1405.
24. **Sarnak M. J., Tighiouart H., Manjunath G.** et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (1): 27—33.
25. **Martola L., Elinder C. G., Stenvinkel P.** Why do patients with kidney diseases end up with a heart of stone? Disturbances in calcium-phosphate balance and chronic inflammation important causes. *Laekartidningen* 2003; 100 (50): 4180—4183.
26. **Salusky I. B., Goodman W. G.** Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 336—339.
27. **Haydar A. A., Hujairi N. M., Covic A. A.** et al. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (9): 2307—2312.
28. **Stenvinkel P., Alvestrand A.** Inflammation in end-stage renal disease: causes, consequences, and therapy. *Semin. Dial.* 2002; 15 (5): 329—337.
29. **Pecoits-Filho R., Lindholm B., Stenvinkel P.** The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome — the heart of the matter. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 28—31.
30. **McCullough P. A.** Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2002; 3: 71—76.
31. **Недогода С. В.** Возможности антигипертензивной терапии в предотвращении кардиоренального континуума. *Артер. гипертенз.* 2006; 4: 336—342.
32. **Folkow B.** Kidneys in primary hypertension — initiators, stabilizers or/and victim-aggravators? *Blood Press.* 1994; 3: 212—215.
33. **Minram A., Ribstein J., DuCalair G.** Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension* 1994; 23: 1018—1021.
34. **Грицаенко Г. А., Хусаннова Л. Н., Беляева И. Г., Мингазетдинова Л. Н.** Кардиоренальный синдром как предиктор ремоделирования сосудов у больных артериальной гипертензией. *Фундамент. иссл.* 2010; 3: 37—43.
35. **Gottlieb S. S., McCarter R. J., Vogel R. A.** Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 489—497.
36. **McCullough P. A., Soman S. S., Shah S. S.** et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 679—684.
37. **Dries D. L., Exner D. V., Domanski M. J.** et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 681—689.
38. **Веснина Ж. В., Пекарская М. В., Павлюкова Е. Н., Лишманов Ю. Б.** Радионуклидные методы в оценке взаимосвязи нарушений центральной гемодинамики и функциональной активности почек у больных с недостаточностью кровообращения. *Сердеч. недостат.* 2007; 8 (4): 170—174.
39. **Kos T., Pacher R., Wimmer A.** et al. Relationship between kidney function, hemodynamic variables and circulating big endothelin levels in patients with severe refractory heart failure. *Wien. Klin. Wschr.* 1998; 110 (3): 89—95.
40. **Alric P., Ryckwaert F., Branchereau P.** et al. A porcine model of systemic and renal haemodynamic responses to infrarenal aortic cross-clamping. *Eur. J. Vasc. Endovasc.* 2003; 25 (1): 72—78.
41. **Ljungman S., Kjekshus J., Swedberg K.** Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study Trial). *Am. J. Cardiol.* 1992; 70 (4): 479—487.
42. **Резник Е. В., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И., Волынкина В. М.** Изменения функции почек у больных ХСН. *Сердеч. недостат.* 2007; 8 (2): 89—94.
43. **Manntari M., Tiula E., Alikoski T., Manninen V.** Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995; 26: 670—675.
44. **Беленков Ю. Н., Сторожаков Г. И., Терещенко С. Н., Карпов Ю. А.** Модификация факторов риска и предупреждение органических поражений — преимущества ингибиторов АПФ. *Сердеч. недостат.* 2003; 4 (1): 34—37.
45. **Eriksen R., Vegsundvaag J., Hole T., Morsto T. H.** Hepatic and renal haemodynamics changes in congestive heart disease. *Tidsskr. Norske Laegeforen.* 2006; 126 (6): 743—746.
46. **Cody R. J., Ljungman S., Covit A. B.** et al. Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients. *Kidney Int.* 1988; 34 (3): 361—367.
47. **De Santo N. G., Cirillo M., Perna A.** et al. The kidney in heart failure. *Semin. Nephrol.* 2005; 25 (6): 404—407.
48. **Magri P., Rao M. A. E., Cangianiello S.** et al. Early impairment of renal hemodynamic reserve in patients with asymptomatic heart failure is restored by angiotensin II antagonism. *Circulation* 1998; 98: 2849—2854.
49. **De Nicola L., Blantz R. C., Gabbai F. B.** Nitric oxide and angiotensin II: glomerular and tubular interaction in the rat. *J. Clin. Invest.* 1992; 89: 1248—1256.
50. **Volpe M., Magri P., Rao M. A.** et al. Intrarenal determinants of sodium retention on mild heart failure: effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1997; 30: 168—176.
51. **Schrier R. W. S., Abraham W. T.** Hormones and hemodynamics in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 577—585.
52. **Tobli J., Silverberg D. S.** Cardio-renal anaemia syndrome. *Publicaciones Latinoamericanas SRL*; 2008.
53. **Francis G. S., Benedict C., Johnstone D. E.** Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 1724—1729.
54. **Macdonald P., Schyvens C., Winlaw D.** The role of nitric oxide in heart failure: potential for pharmacological intervention. *Drugs Aging* 1996; 8: 452—458.
55. **Pugsley M. K., Tabrizchi R.** The vascular system. An overview of structure and function. *J. Pharmacol. Toxicol. Meth.* 2000; 44: 333—340.

Поступила 04.10.10

К ст. Весниной и соавт.

Рис. 2. Патофизиологические механизмы развития СН (схема) [51].

Разгрузка барорецепторов (голубые кружки) в ЛЖ, каротидном синусе и дуге аорты генерирует афферентные сигналы (черные линии), которые стимулируют кардиорегуляторные центры головного мозга, приводя к активации эфферентных путей симпатической части периферической нервной системы (зеленые линии). Последняя является первичным интегратором нейрорегуляторной вазоконстрикторной реакции на снижение артериального кровотока. Активация симпатической иннервации почек стимулирует высвобождение ренина и ангиотензина II. Одновременно симпатическая стимуляция супраортальных и паравентрикулярных ядер в гипоталамусе приводит к неосмотическому высвобождению аргинина вазопрессина. Симпатическая активация также вызывает периферическую и почечную вазоконстрикцию, обусловленную воздействием ангиотензина II. Последний вызывает вазоконстрикцию, стимулирует высвобождение альдостерона из надпочечников, а также повышает канальцевую реабсорбцию натрия и вызывает ремоделирование кардиомиоцитов. Помимо повышения реабсорбции натрия и секреции калия и ионов водорода в собирательных протоках, альдостерон может также оказывать прямое воздействие на сердце. Голубые линии обозначают циркулирующие гормоны.



К ст. Цветковой и соавт.



Рис. 1. Характерные для нейрофиброматоза изменения на коже туловища у больной К.
Объяснение в тексте.

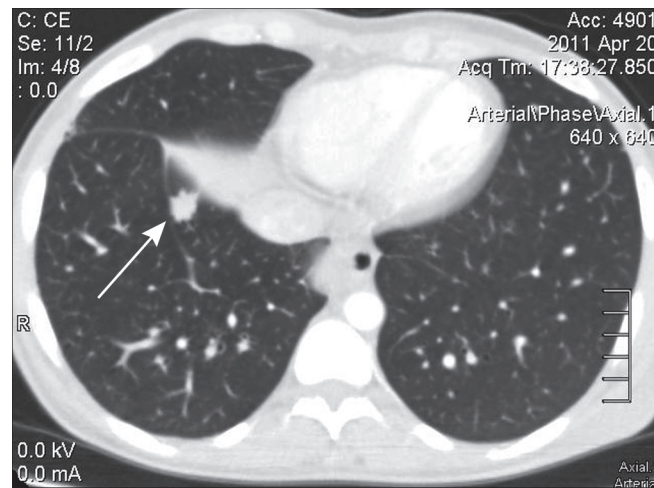


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки больной К.
Объяснение в тексте.

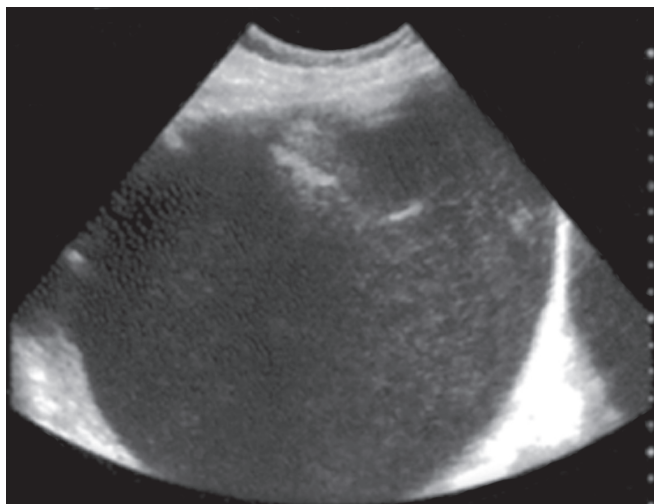


Рис. 1. Ультразвуковая картина кисты селезенки.

К ст. М. И. Васильченко и соавт.