

ПЕДИАТРИЯ

УДК 616

М. В. Эрман¹, Т. М. Первунина²

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФБГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет;

² ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ

В Интернет-энциклопедии «Википедия» дается следующее определение термина *континуум*: «латинское *continuum* — непрерывность, неразрывность явлений, процессов» (<http://ru.wikipedia.org/wiki>).

10 марта 2011 г. по инициативе Международного общества нефрологов и Международного сообщества нефрологических федераций проводился Всемирный день почки под девизом — «Защищая почки, Вы заботитесь о сердце».

В 1978 г. академик Е. М. Тареев [1] в статье «Ричард Брайт (к 150-летию основной работы, положившей начало нефрологии)» привел следующую фразу: «И в наши дни границы между сердечной (кардиоваскулярной) и почечной патологией чуть ли не каждый год несколько смещаются в ту или другую сторону». В последующем V. Draai и E. Braunwald [2] ввели понятие «кардиоваскулярный континуум» — эволюция событий от наличия факторов риска до развития патологии сосудов, сердца и смерти.

Состояние, при котором сочетание дисфункции сердца и почек усугубляет нарушение функции каждого органа, повышая летальность при поражении той или другой систем, стали относить к кардиоренальному синдрому [3, 4] или ренокардиальному синдрому [5].

В 2010 г. С. Ronco et al. опубликовали консенсусное соглашение, явившееся итогом работы в рамках Acute Dialysis Quality Initiative consensus group [6]. В декларации подчеркивается неоднородность кардиоренального синдрома и возможность выделения пяти его вариантов в зависимости от наличия сердечной недостаточности. Кроме того, сообщается о возможности первичности/вторичности поражения сердца и почек по отношению друг к другу.

Нам представляется достаточно аргументированным представление А. В. Смирнова и соавт. [7] о **кардиоренальных взаимоотношениях**:

— кардиоренальный синдром — клиническая концепция;

— кардиоренальный континуум — патофизиологическая концепция.

Представление о существовании особых взаимоотношений между миокардиальной и почечной функциями убедительно подтверждается современными данными. В регистре JCARE-CARD (Япония) отмечено, что в когорте пациентов с хронической болезнью почек основная причина для экстренной госпитализации — острая декомпенсированная сердечная недостаточность [8]. В регистре ADHERE (США) у 30% госпитализированных больных с острой сердечной недостаточностью имела место хроническая болезнь почек и концентрация креатинина плазмы была выше 2 мг/дл [9].

Смертность от кардиоваскулярных заболеваний является основной причиной смерти у взрослых пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и с все более возрастающим удельным весом в детские годы [10]. Снижение скорости клубочковой фильтрации на 10 мл/мин/1,73м² приводит к увеличению на 7% кардиоваскулярной смертности [11].

Среди пациентов с терминальной почечной дисфункцией (end stage of chronic renal disease) величина кардиоваскулярной смертности почти в 500 раз выше, чем у лиц общей популяции с нормальной функцией почек [12].

В отчете United States Renal Data System (USRDS) приводится информация, что 20–25% детей на хроническом диализе или после трансплантации почки умирают от кардиоваскулярных заболеваний, в то время как в популяции детей частота смерти от этих причин менее 3%. В то же время подчеркивается, что показатель смертности от кардиоваскулярных заболеваний детей с конечной стадией ХБП примерно в 1 000 раз выше, чем популяционный показатель [13].

Причины смерти имеют возрастные отличия. Во взрослом периоде жизни значимую роль играют болезни коронарных артерий и хроническая сердечная недостаточность. В. М. Chavers et al. [14] проанализировали причины смерти 1 454 детей, находившихся на хроническом гемодиализе. У 452 пациентов (31,2%) причиной смерти были кардиоваскулярные заболевания: аритмия (19,6%), поражения клапанов (11,7%), кардиомиопатия (9,6%) и остановка сердечной деятельности (3%). Ишемические поражения сердца встречаются у детей крайне редко.

Синдром внезапной сердечной смерти составляет 60% всех кардиальных причин смерти у детей до начала заместительной диализной терапии и 7 случаев приходится на 100 000 сеансов гемодиализа [15]. Даже при 3–4 стадии хронической болезни почек показатель внезапной сердечной смерти выше, чем у индивидов без поражения почек [16]. При снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 65 мл/мин/1,73 м² риск внезапной сердечной смерти возрастает на 40% в сопоставлении с теми, кто имел нормальную почечную функцию [17].

Все большее внимание педиатров привлекают сочетанные поражения почек и сердечно-сосудистой системы. Основными механизмами, способствующими формированию кардиоренального синдрома у взрослых, В. А. Визир и А. Е. Березин [18] считают повышение центрального венозного давления, снижение перфузии почки, внутрипочечную гипертензию, недостаточность эндогенных механизмов, обеспечивающих эффективный салурез и натрийурез (система натрийуретических пептидов), эндотелиальную дисфункцию, системную провоспалительную и нейрогуморальную активацию, прооксидантный стресс и некоторые другие факторы.

Факторами риска кардиоваскулярных заболеваний у детей с ХБП являются гипертензия, дислипидемия, анемия, с началом заместительной диализной терапии

или после трансплантации — гиперпаратирозидизм, гипергомоцистенемия, высокий С-реактивный белок, гипоальбуминемия [19–24].

К спектру кардиоваскулярных поражений относятся гипертрофия и дисфункция левого желудочка, аномалии крупных артерий, такие как утолщение интимы каротид, кальцификация коронарных артерий, раннее формирование кардиомиопатии и атеросклероза.

Около трети детей с умеренным снижением функции почек уже имеют увеличение массы левого желудочка [25]. При 2–4 стадии ХБП гипертрофия миокарда левого желудочка отмечена у 20–30% пациентов, а при начале постоянной диализной терапии гипертрофия отмечалась уже у 69–82% детей, персистируя в ходе заместительной терапии до 40–75% пациентов [26].

R. Shroff et al. [27], оценивая структуру сердца у детей с хронической болезнью почек 2–4 стадии, в 3–23% случаев отмечали эксцентрическое ремоделирование, у 9–13% — концентрическое ремоделирование и у 17–50% — гипертрофию миокарда левого желудочка.

Отмечается определенная связь между развитием гипертрофии и анемией, хотя в последнее время имеется и скептический взгляд на эту взаимосвязь [28]. Ряд исследователей проводят ассоциацию между уровнем паратиреоидного гормона и гипертрофией левого желудочка, отмечая хронотропный, инотропный и гипертрофический эффект гормона на кардиомиоциты [29, 30].

Если у взрослых пациентов с ХБП имеется четкая связь между уровнем артериального давления и гипертрофией миокарда левого желудочка, то у детей такая связь отсутствует или предполагается минимальная роль гипертонии в генезе гипертрофии [31]. С такой трактовкой роли гипертонии не согласны M. Mitsnefes et al. [32], они продемонстрировали собственные наблюдения об ассоциации высокого систолического давления в ночные часы и развитии гипертрофии левого желудочка.

В отличие от взрослых, систолическая дисфункция у детей встречается реже [33]. В то же время, M. Mitsnefes et al. [34] отмечали у ряда пациентов нарушение систолической функции, объясняя этот феномен анемией, нарушением концентрации ионов кальция и фосфора. Однако все же справедливо утверждение, что необходимы дополнительные исследования для оценки роли нарушений диастолической функции у детей в развитии сердечной недостаточности [35].

Большое внимание уделяется ранней диагностике и стратификации пациентов в группы риска формирования кардиоренального синдрома [36].

В. А. Визир, А. Е. Березин [18] систематизируют группу биомаркеров кардиоренального синдрома: маркеры миокардиальной ишемии и некроза (миелопероксидаза, тропонин E и I, МВ-КФК, холин, СЖК-связывающий протеин, миоглобин); маркеры кардиоваскулярного ремоделирования (МНУП, NT-pro-МНУП, NT-pro-ПНУП, ММП); маркеры провоспалительной активации (sCD4OL, ST-2, С-РП, миелопероксидаза, ФНО-альфа); маркеры биомеханического стресса (МНУП, NT-pro-МНУП, NT-pro-ПНУП, ST-2, галектин-3); маркеры метаболического риска (глюкоза натощак, С-РП, ЛПНП/окисленные ЛПНП, HbA1c); маркеры поражения почек (креатинин, микроальбуминурия, цистатин С, NGAL, ИЛ-18, молекула почечного повреждения-1).

Для выявления кардиальной и почечной дисфункций R. S. Vasan [37] предлагает использование диагностических биомаркеров (скринирующие и диагностические),

биомаркеров состояния (идентификация патофизиологической стадии кардиоренального синдрома) и антецедентных маркеров (оценка величины риска).

Концепция кардиоренального континуума предполагает расширение исследований, имеющих конечной целью оптимизацию диагностики на ранних этапах и разработки стратегии лечения кардиоренального синдрома.

Литература

1. *Тареев Е. М.* Ричард Брайт (к 150-летию основной работы, положившей начало нефрологии) // Урология и нефрология. 1978. № 2. С. 72–75.
2. *Drau V., Braunwald E.* Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // *Am. Heart J.* 1991. Vol. 121. P. 1244–1263.
3. *Шутов А. М., Серов В. А.* Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? // Клиническая нефрология. 2010. № 1. С. 44–48.
4. *Portoles P. J., Cuevas B. X.* Cardiorenal syndrome // *Nefrologia.* 2008. Vol. 28. Suppl. 3. P. 29–32.
5. *Schrier R. W.* Cardiorenal versus renocardiac syndrome: Is there a difference? // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007. № 3. P. 637.
6. *Ronco C., Haapto C., House A. A. et al.* Cardiorenal syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. № 19. P. 1527–1539.
7. *Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г.* Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // *Нефрология.* 2005. Т. 9, № 3. С. 7–15.
8. *Hamaguchi S., Tsuchihashi-Makaya M., Kinugawa S., Yokota T. et al.* Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan: Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD) // *Circ. J.* 2009. Vol. 73. P. 1442–1447.
9. *Adams K. F. Jr., Fonarow G. C., Emerman C. L. et al.* ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // *Am. Heart J.* 2005. Vol. 149. P. 209–216.
10. *Mitsnefes M.* Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* 2008. Vol. 23. P. 27–39.
11. *Smith G. L., Lichtman J. H., Bracken M. B. et al.* Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. P. 1987–1996.
12. *Bock J. S., Gottlieb S. S.* Cardiorenal syndrome: new perspectives // *Circulation.* 2010. Vol. 121, № 23. P. 2592–2600.
13. *Parekh R. S., Carrol C. E., Wolfe R. A., Port F. K.* Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease // *J. Pediatr.* 2002. Vol. 141. P. 191–197.
14. *Chavers B. M., Shuling L., Collins A. J., Herzog C. A.* Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. P. 648–653.
15. *Shamseddin M. K., Parfrey P. S.* Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention // *Nat. Rev. Nephrol.* 2011. N 7. P. 145–154.
16. *Mann J. F. E., Gerstein H. C., Dulau-Florea I., Lonn E.* Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63 (Suppl. 84). S. 192–196.
17. *Mann J. F. E.* Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. P. 629–636.
18. *Визир В. А., Березин А. Е.* Кардиоренальный синдром // *Артериальная гипертензия.* 2011. Т. 16, № 2. С. 24–29.
19. *Mitsnefes M. M., Stablein D.* Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) // *Am J Kidney Dis.* 2005. Vol. 45. P. 309–315.

20. *Mitsnefes M. M., Subat-Dezulovic M., Khoury P. R., Goebel J.* Increasing incidence of anemia after kidney transplantation in children // *Am J Transplant.* 2005. N 5. P. 1713–1718.
21. *Chavers B. M., Hardstedt M., Gillingham K. J.* Hyperlipidemia in pediatric kidney transplant recipients treated with cyclosporine // *Pediatr Nephrol.* 2003. Vol. 18. P. 565–569.
22. *Goldstein S. L., Currier H., Watters L.* et al. Acute and chronic inflammation in pediatric patients receiving hemodialysis // *J Pediatr.* 2003. Vol. 143. P. 653–657.
23. *Feinstein S., Sela B. A., Drukker A.* et al. Hyperhomocysteinemia in children on renal replacement therapy // *Pediatr Nephrol.* 2002. Vol. 17. P. 515–519.
24. *Wong C. S., Hingorani S., Gillen D. L.* et al. Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. P. 630–637.
25. *Matteucci M. C., Wuhl E., Picca S., Mastrostefano A.* et al. ESCAPE Trial Group Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency // *J Am Soc Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 218–226.
26. *Mitsnefes M. M., Daniels S. R., Schwartz S. M.* et al. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis // *Pediatr Nephrol.* 2001. Vol. 16. P. 318–323.
27. *Shroff R.* et al. Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol.* doi:10.1038/nrneph.2011.116
28. *Levin A., Djurdjev O., Thompson C.* et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD // *Am J Kidney Dis.* 2005. Vol. 46. P. 799–811.
29. *Rostand S. G., Druke T. B.* Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure // *Kidney Int.* 1999. Vol. 56. P. 383–392.
30. *Katoh Y., Klein K. L., Kaplan R. A.* et al. Parathyroid hormone has a positive inotropic action in the rat // *Endocrinology.* 1991. Vol. 109. P. 2252.
31. *Matteucci M. C., Wuhl E., Picca S.* et al. ESCAPE Trial Group Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency // *J Am Soc Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 218–226.
32. *Mitsnefes M. M., Kimball T. R., Kartal J.* et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study // *J Pediatr.* 2006. Vol. 149. P. 671–675.
33. *Johnstone L. M., Jones C. L., Grigg L. E.* et al. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease // *Kidney Int.* 1996. Vol. 50. P. 998–1006.
34. *Mitsnefes M. M., Kimball T. R., Border W. L.* et al. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure // *Kidney Int.* 2004. Vol. 58. P. 1461–1466.
35. *Mitsnefes M. M., Kimball T. R., Border W. L.* et al. Abnormal cardiac function in children after renal transplantation // *Am J Kidney Dis.* 2004. Vol. 43. P. 721–726.
36. *Smith G. L., Lichtman J. H., Bracken M. B.* et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. P. 1987–1996.
37. *Vasan R. S.* Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations // *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 2335–2362.

Статья поступила в редакцию 20 марта 2012 г.