

© О.Б. Кузьмин, 2010
УДК 611.12-008.64+616.6-036.12]-06

О.Б. Кузьмин¹

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ХРОНИЧЕСКИМ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

O.B. Kuzmin

MECHANISMS OF NEPHROPATHY DEVELOPMENT AND PROGRESSION IN HEART FAILURE PATIENTS WITH CHRONIC CARDIORENAL SYNDROME

¹Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре обобщаются современные сведения о морфологической картине, механизмах формирования и подходах к лекарственной терапии хронической болезни почек у больных ХСН с хроническим кардиоренальным синдромом. Основные причины появления и прогрессирования хронической «сердечной» нефропатии – нейрогуморальная активация и нарушение системной артериальной и венозной гемодинамики, запускающие нейрогуморальные, гемодинамические и гипоксические механизмы склеротического повреждения почек. Самым ранним из них является компенсаторное по своей природе сужение эфферентных гломерулярных артериол, способствующее увеличению фильтрационной фракции и появлению стойкой гломерулярной гипертензии, вызывающей механическое повреждение фенестрированного эндотелия, подоцитов и мезангиальных клеток клубочков. В формировании этого внутривисцерального гемодинамического дефекта главную роль играет гиперактивность циркулирующей РААС и почечной тканевой РАС. По мере дальнейшего нарушения постгломерулярного кровотока и появления у лиц с выраженной ХСН анемического синдрома в механизм склеротического повреждения почек включается почечная тканевая гипоксия, ведущая к развитию и прогрессированию гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, ускоряющих потерю почечной функции. В прогрессировании ХБП при ХСН участвует также уремический токсин индоксил-сульфат, обладающий выраженным нефротоксическим действием. Для лечения хронической болезни почек у больных ХСН, получающих обычную лекарственную терапию, используются разные терапевтические подходы. Они включают предотвращение нарушений внутривисцеральной гемодинамики (коррекция доз ингибиторов АПФ, назначение препаратов с преимущественно печеночным путем элиминации, добавление к ингибиторам АПФ блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов), ослабление гипоксического повреждения почечной ткани (лечение анемии препаратами эритропоэтина, дарбопоэтина и железа) и снижение повреждающего действия на почки диуретиков и антагонистов рецепторов альдостерона.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, хронический кардиоренальный синдром, нефропатия, терапевтические подходы.

ABSTRACT

In the review modern data on a morphological picture, mechanisms of formation and approaches to drug therapy of chronic kidney disease (CKD) in patients with chronic cardiorenal syndrome are generalized. Principal causes of occurrence and progressing of chronic “heart” nephropathy – neurohumoral activation and infringement of system arterial and venous hemodynamics, starting neurohumoral, hemodynamics and hypoxic mechanisms of renal sclerotic damage. Earliest of them is compensatory by the nature narrowing efferent glomerular arterioles, promoting increase in filtration fraction and occurrence of steady glomerular hypertension causing mechanical damage of fenestrial endothelium, podocytes and glomerular mesangial cells. In formation of this renal hemodynamics defect the mainly role is played with hyperactivity of circulating renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and renal tissue renin-angiotensin system (RAS). In process of the further infringement postglomerular blood flow and occurrence in persons with expressed chronic heart failure (CHF) anemia syndrome the mechanism of renal sclerotic damage joins renal tissue hypoxia, the leader to development of hypoxic glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis, accelerating loss of kidney function. In CKD progression with CHF also participates to uremic toxin indoxyl sulfate, which possesses the expressive nephrotoxic action. For treatment of chronic kidney disease in patients with CHF, receiving usual drug therapy, various therapeutic approaches are used. They include prevention of intrarenal hemodynamics infringements (correction of doses of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, purpose of preparations with mainly hepatic elimination, addition to ACE inhibitors AT_1 -angiotensin receptor blockers), easing hypoxic damage of renal tissue (treatment of an anemia by erythropoietin, darbepoietin and iron preparations) and decrease damaging actions on kidneys diuretics and aldosterone receptor antagonists.

Key words: heart failure, chronic cardiorenal syndrome, nephropathy, therapeutic approaches.

Кузьмин О.Б. Оренбург, Оренбургская государственная медицинская академия, кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 77-49-66;
E-mail: o.kuzmin.orgma@yandex.ru

Хроническая болезнь почек (ХБП), формирующаяся у большинства пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV ФК NYHA, представляет собой клиническое проявление хронического кардиоренального синдрома (КРС), который развивается в ответ на снижение сократительной способности миокарда и нарастающее нарушение системной гемодинамики [1]. Результаты многочисленных проспективных исследований, выполненных на больших группах больных ХСН II–IV ФК NYHA, показывают, что клинически выраженная дисфункция почек является крайне неблагоприятным фактором риска, который ведет к быстрому прогрессированию повреждения сердца, сосудистой системы и существенному росту общей и сердечно-сосудистой смертности [2–4]. Значительный рост смертности таких пациентов предполагает проведение у них совместно с кардиопротективной адекватной нефропротективной терапии, направленной не только на сохранение или замедление потери почечной функции, но и на улучшение прогноза их жизни.

В настоящем обзоре обобщены данные о морфологической картине и механизмах развития и прогрессирования нефропатии у больных с хроническим КРС, которые позволяют оценить возможные подходы к нефропротективной терапии больных ХСН с нарушенной функцией почек.

Морфологические признаки нефропатии у больных сердечной недостаточностью

Наиболее полные данные о морфологической картине «сердечной» нефропатии получены при изучении биопсий почек 27 нормотензивных пациентов среднего возраста с тяжелой застойной ХСН, причиной которой в большинстве случаев были перенесенный инфаркт миокарда, патология клапанов или врожденные пороки сердца. У большинства больных имелись умеренная азотемия и незначительная протеинурия. В почках таких лиц, наряду с погибшими склерозированными клубочками, выявляется большое количество клубочков с увеличенным объемом (61%) и выраженной гиперемией, сочетающейся с расширенными гломерулярными капиллярами с микроаневризмами (64%). В большинстве случаев в клубочках отмечаются характерные признаки мезангиолитической гломерулопатии в виде мезангиолизиса и мезангиолитической дегенерации, способствующей развитию гломеруломегалии. Одновременно наблюдается эндокапиллярная инфильтрация клубочков мононуклеарными лейкоцитами и макрофагами (70%), указывающая на формирование воспа-

лительного процесса в периваскулярной ткани. Размер клубочков тесно коррелирует с выраженностью гипоксемии и находится в обратной зависимости от величины напряжения кислорода в артериальной крови [5].

Результаты этого исследования показывают, что морфологическая картина гломерулопатии, возникающей у лиц с тяжелой ХСН, существенно отличается от гистологических проявлений повреждения клубочков при ишемической или гипертонической нефропатии. Характерной ее особенностью является мезангиолитическая дегенерация, которая вызывает патологическое ремоделирование клубочков, увеличение их размеров и потерю функции. Исходя из этих данных, можно полагать, что в повреждении клубочков при тяжелой ХСН участвуют несколько патогенетических факторов. Одним из них является гломерулярная гипертензия, на существование которой косвенно указывает гиперемия клубочков с явными признаками дилатации гломерулярных капилляров. Другой фактор – гипоксическое повреждение почечной ткани, которое может быть одной из причин мезангиолизиса и дегенерации мезангиального матрикса. Вполне очевидно, что в эти патоморфологические процессы включается также воспалительная реакция, отражением которой является инфильтрация клубочков лейкоцитами и макрофагами.

Таким образом, формирование нефропатии при ХСН обусловлено одновременным воздействием на почки нескольких повреждающих факторов, среди которых главное значение имеют нарушение внутриклубочковой гемодинамики, ведущее к повышению гломерулярного капиллярного давления, и гипоксическое повреждение почечной ткани.

Нарушение внутриклубочковой гемодинамики при сердечной недостаточности

Почки являются главным органом-мишенью, который включается в механизм адаптации организма к артериальной гиповолемии, возникающей у пациентов с ХСН при снижении сердечного выброса. Пусковым звеном этого механизма является возбуждение барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса, которое вызывает рефлекторную стимуляцию симпатической нервной системы (СНС), активацию циркулирующей РААС и не связанное с осмотическими стимулами увеличение выделения аргинин-вазопрессина (АДГ) задней долей гипофиза [6]. Существенный вклад в адаптацию организма к новым гемодинамическим условиям вносит также повышение центрального

венозного давления (ЦВД), которое возбуждает барорецепторы зоны низкого давления, располагающиеся в основном в стенке предсердий. Эти барорецепторы осуществляют включение защитных нейрогуморальных механизмов, препятствующих избыточной задержке жидкости и объемной перегрузке сердца. Ведущую роль среди них играют предсердные натрийуретические пептиды и адреномедуллин, которые являются естественными антагонистами СНС, РААС и других сосудосуживающих нейрогуморальных систем, вызывающих задержку натрия, пролиферацию клеток и склеротическое ремоделирование органов. На субклинической стадии ХСН эффекты этих биологически активных веществ превалируют и способствуют нормализации работы сердца, сосудов и почек. По мере прогрессирования декомпенсации сердца и нарастания возбуждения барорецепторов зоны высокого давления активация защитных нейрогуморальных механизмов становится недостаточной, и у больных начинает преобладать действие СНС, РААС и аргинин-вазопрессина. В результате у лиц с тяжелой нелеченной ХСН отмечается весьма существенный прирост содержания в крови норадреналина, ренина, ангиотензина (Анг) II и альдостерона, хотя имеются значительные индивидуальные колебания величины этих показателей в зависимости от тяжести клинической картины и проводимой лекарственной терапии [7].

Нарушение кровоснабжения почек является характерной чертой ХСН. Первоначальной его причиной является нарастающая гиперактивность СНС, циркулирующей РААС и других сосудосуживающих нейрогуморальных систем, а на более поздних этапах сердечной декомпенсации – выраженная гипоперфузия почек и системный венозный застой. На субклинической стадии сердечной недостаточности гемодинамические нарушения в почках выявляются только при физической нагрузке, в то время как у пациентов с ХСН II ФК NYHA уровень кровоснабжения почек снижается уже на 40–50% [8], а у больных с тяжелой декомпенсацией сердца почечный кровоток может падать на 70–75% от своего нормального уровня [9].

По мере снижения кровотока в почках включаются ряд компенсаторных сосудистых реакций, которые способствуют сохранению их функционального состояния, но имеют нежелательные клинические последствия. Одна из таких реакций связана с активацией клубочковой РАС и направлена на поддержание СКФ на уровне, необходимом для нормальной фильтрационной загрузки нефронов. Она обусловлена повышением тонуса эфферентных гломерулярных артериол и увеличением фильтрацион-

ной фракции в ответ на уменьшение почечного кровотока и снижение клубочкового фильтрационного давления. Ведущую роль в этом ауторегуляторном механизме играет Анг II, взаимодействующий с AT_1 -ангиотензиновыми рецепторами гладкой мускулатуры эфферентных артериол клубочков.

Компенсаторный по своей природе прирост фильтрационной фракции в почках больных ХСН оказывает неблагоприятное влияние на их функциональное состояние. Одним из его негативных последствий является увеличение изотонической реабсорбции натрия в проксимальных сегментах нефронов, участвующее в задержке жидкости в организме и формировании отека. Не менее неблагоприятные клинические последствия имеет также компенсаторное увеличение давления в гломерулярных капиллярах, которое ведет к появлению стойкой гломерулярной гипертензии – одного из главных гемодинамических механизмов склеротического повреждения клубочков и развития гломерулосклероза. Прямым подтверждением появления гломерулярной гипертензии уже на ранней стадии декомпенсации сердца является полное отсутствие почечного функционального резерва у пациентов с ХСН I ФК NYHA, выявляемое с помощью белковой нагрузки [10]. Об этом же говорят результаты, полученные при изучении гемодинамического сдвига, возникающего в почках крыс с моделью тяжелой постинфарктной ХСН с низким сердечным выбросом. У таких животных, несмотря на сниженный уровень АД, почечного кровотока и СКФ, отмечается повышение сопротивления эфферентных артериол клубочков, фильтрационной фракции и прирост давления в гломерулярных капиллярах, свидетельствующий о формировании в сохранившихся нефронах внутриклубочковой гипертензии [11, 12].

Первоначально стойкая гломерулярная гипертензия, возникающая у больных ХСН, имеет компенсаторный характер и позволяет благодаря феномену гиперфильтрации длительное время поддерживать достаточно высокий уровень СКФ [13], который впоследствии снижается по мере возрастных изменений и/или прогрессирования хронического КРС. Однако одновременно она механически повреждает фенестрированный эндотелий гломерулярных капилляров, подоциты, мезангиальные клетки и запускает патологические внутриклеточные сигнальные пути, которые непосредственно участвуют в склеротическом ремоделировании клубочков [14].

Сейчас становится очевидным, что одним из системных гемодинамических факторов, ухудшающих функцию почек при тяжелой ХСН, является

венозный застой, степень которого нарастает по мере прогрессирования сердечной декомпенсации. Периферическое венозное давление, отражающее состояние венозного кровотока, значительно повышается у пациентов с IIА стадией ХСН (III ФК NYHA) и достигает максимальных значений у лиц с III стадией (IV ФК NYHA), превышая среднюю величину контрольных показателей более чем в 3 раза. Аналогичным образом изменяется и величина ЦВД, в результате чего, как показывают данные мультиспиральной компьютерной томографии, у таких больных существенно возрастают диаметры нижней полой вены, правого венечного синуса и размеры полостей правого предсердия и правого желудочка сердца [15].

Выполненные недавно клинические исследования выявили существование связи между величиной ЦВД и нарушением функции почек. В одном из них, включавшем 145 лиц с тяжелой ХСН, госпитализированных по поводу острой декомпенсации сердца, была установлена прямая зависимость ухудшения функции почек от величины ЦВД, которая сохранялась при разных значениях величины АД и сердечного индекса [16]. В другом исследовании, продолжавшемся около 10 лет, изучалась связь между изменениями ЦВД, уровнем СКФ и общей смертностью в группе из 2557 больных с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые периодически подвергались катетеризации правого предсердия. Проведенные расчеты показали, что величина ЦВД тесно коррелирует не только с уровнем СКФ, но и динамикой смертности пациентов в течение всего периода наблюдения [17].

Каким образом системный венозный застой, возникающий у пациентов с ХСН III–IV ФК NYHA, вызывает дисфункцию и повреждение почек, остается недостаточно ясным. Скорее всего, это является следствием передачи повышенного венозного давления на почечную микроциркуляцию, которая способствует прогрессированию гломерулярной гипертензии и усилению гипоксического повреждения почечной ткани. Кратковременное повышение почечного венозного давления в условиях эксперимента сопровождается быстрым рефлекторным уменьшением кровоснабжения почек, снижением СКФ и задержкой натрия в организме, обусловленной увеличением его реабсорбции в проксимальных отделах нефрона [18, 19].

Гипоксическое повреждение почек при сердечной недостаточности

Хроническая гипоксия почек и других органов и тканей является характерной патогенетической

особенностью ХСН. Степень гипоксии возрастает по мере прогрессирования декомпенсации сердца и наиболее выражена у больных ХСН III–IV ФК NYHA, большинство из которых имеют сниженный уровень СКФ и/или другие клинические признаки ХБП.

Причины хронической гипоксии почек

Напряжение кислорода в ткани почек определяется взаимодействием ряда факторов, ведущее значение среди которых имеют доставка кислорода с кровью и его потребление, связанное, прежде всего, с энергетическим обеспечением активного транспорта натрия и других ионов в клетках нефрона.

В корковом слое почек, где уровень оксигенации очень высокий, а потребление кислорода почти не изменяется в широком диапазоне физиологических реакций, главным фактором, поддерживающим напряжение кислорода, является кровоснабжение почечной ткани [20]. В связи с этим основная причина хронического гипоксического повреждения почек у больных ХСН III–IV ФК NYHA – весьма значительное уменьшение постгломерулярного и перитубулярного кровотоков, которое усугубляется эндотелиальной дисфункцией и нарастающей гипоксемией артериальной крови. На поздних стадиях сердечной декомпенсации в механизм нарушения постгломерулярной гемодинамики включается также системный венозный застой, который, повышая давление в почечных венах, вызывает рефлекторное увеличение активности СНС и снижение почечного кровотока [19]. У большинства больных с выраженной ХСН дополнительной причиной хронической почечной гипоксии может быть анемия, которая сама по себе уменьшает доставку кислорода к структурным элементам клубочков, клеткам канальцев и околоканальцевого интерстиция. Существенный вклад в гипоксическое повреждение почек при ХСН вносит также локальный оксидативный и нитрозативный стресс, который сопровождается увеличением продукции супероксидных анионов O_2^- , NO^- и других кислородных радикалов, нарушающих эффективность использования кислорода клетками почечной ткани.

Механизмы гипоксического повреждения почек

Высокая чувствительность почек к доставке кислорода предопределила существование мощных механизмов, которые защищают их от ишемического и гипоксического повреждения. Одним из та-

ких механизмов является ауторегуляция почечного кровотока, которая участвует в поддержании адекватного уровня оксигенации почек при снижении почечного перфузионного давления. Адаптация самих почечных клеток к возникающей гипоксии обеспечивается специфическими внутриклеточными механизмами, которые способствуют их выживанию и сохранению функционального состояния в условиях низкокислородной среды.

Ключевую роль в этих механизмах играют индуцируемые гипоксией ядерные транскрипционные факторы, из которых наиболее изучен HIF-1. Под его влиянием в клетках почечной ткани первоначально возрастает активность адаптивных генов и увеличивается продукция эритропоэтина, гемоксигеназы-1, VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста) и GLUT-1 (транспортера глюкозы-1), стимулирующих процессы эритропоэза, ангиогенеза, анаэробного гликолиза и защищающих клетки от повреждающего действия гипоксии [21]. Однако цитопротективные возможности HIF-1 достаточно ограничены и, как показывают результаты модельных экспериментов, в наибольшей степени проявляются при острых или краткосрочных ишемических или гипоксических повреждениях почек [22, 23]. В условиях хронической гипоксии в клетках почечной ткани с участием этого транскрипционного фактора начинают экспрессироваться профибротические и провоспалительные гены, которые непосредственно вовлекаются в склеротическое и воспалительное повреждение клубочков, клеток проксимальных канальцев и околоканальцевого интерстиция. В результате в ткани почек под влиянием HIF-1 возрастает продукция цитокина TGF- β_1 , CTGF (фактора роста соединительной ткани), PAI-1 (активатора ингибитора плазминогена-1), TIMP-1 (тканевого ингибитора металлопротеиназы-1) и некоторых провоспалительных цитокинов, ускоряющих процессы гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [24–26].

Свой вклад в повреждение почек при хронической гипоксии вносит также мезангиальное и интерстициальное воспаление, одной из причин которого является нарушение процессов тканевого дыхания и формирование нитрозативного стресса. В условиях недостатка кислорода клеточные митохондрии генерируют избыточное количество анионов NO⁻, которые не только снижают образование и биодоступность NO, превращаясь в высокотоксичный пероксинитрит ONOO⁻, но и запускают сигнальные пути, вызывающие активацию ядерных транскрипционных факторов NF-карра В, AP-1 и повышенную продукцию клетками провоспалительных цитокинов [27].

Гипоксический гломерулосклероз. Длительная системная гипоксия вызывает в клубочках почек мышечные морфологические дефекты в виде гломеруломегалии, гломерулосклероза и увеличения размеров сосудистого пучка, отражающего повышение давления в гломерулярных капиллярах и их вторичную пролиферацию, связанную с продукцией VEGF эндотелиальными клетками [28, 29]. Одновременно ограничение поступления кислорода в клубочки повреждает гломерулярные подоциты, которые оказались весьма чувствительными к гипоксическому воздействию. Под влиянием хронической гипоксии в них индуцируется транскрипционный фактор HIF-1, избыточно активируется ген VEGF, способствующий профибротической перестройке подоцитов, и происходит внутриядерная транслокация AIF (фактора, индуцирующего апоптоз), который сокращает их жизненный цикл, ускоряя процессы преждевременной гибели клеток [28]. Недавно установлено, что в механизм гипоксического повреждения клубочков с участием HIF-1 включается также продуцируемый подоцитами хемокин CXCR 4, который рассматривается сейчас в качестве еще одного потенциального профибротического фактора, вызывающего развитие гломерулосклероза [30].

Гипоксический тубулоинтерстициальный фиброз. Фибротическое повреждение проксимальных канальцев (ПК) и окружающей интерстициальной ткани имеет ключевое значение для прогрессирования деструкции почек и необратимой потери их функции. Определяющим событием в этом патологическом процессе является эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) клеток ПК в клетки фибротического фенотипа, напоминающие по своим свойствам активированные интерстициальные миофибробласты, продуцирующие избыточное количество коллагена и других белков внеклеточного матрикса. Предполагается, что главную роль в этом процессе играет TGF- β_1 , который самостоятельно или с участием CTGF активирует внутриклеточные сигнальные пути, вызывающие патологическую структурно-функциональную перестройку эпителиальных канальцевых клеток [31].

Хроническая тканевая гипоксия является одним из основных факторов тубулоинтерстициального повреждения и рассматривается сейчас как общий конечный патогенетический путь, который, ускоряя процессы тубулоинтерстициального фиброза, ведет к переходу ХБП в терминальную стадию заболевания [32, 33]. Клеточные механизмы, лежащие в основе гипоксической ЭМТ клеток ПК, недостаточно изучены, но установлено, что их основным пусковым звеном также является актива-

ция HIF-1, который индуцирует продукцию TGF- β_1 , запускающего Smad-сигнальный путь превращения эпителиальных клеток в клетки фибротического фенотипа. Не исключено, что в эти процессы вовлекается ядерный транскрипционный фактор Twist, который экспрессируется в гипоксических клетках ПК и вызывает активацию генов, участвующих в их профибротической структурно-функциональной трансформации [34, 35]. Помимо ЭМТ эпителиальных канальцевых клеток, хроническая гипоксия ускоряет процессы почечного интерстициального фиброза, повышая фиброгенную активность самих интерстициальных миофибробластов, продуцирующих избыточное количество CTGF и белков внеклеточного матрикса [36].

Вполне очевидно, что хроническая тканевая гипоксия, возникающая в почках в ответ на нарушение постгломерулярной гемодинамики, системную гипоксемию, анемию и снижение эффективности утилизации кислорода клетками почечной ткани, может быть одной из главных причин появления нефропатии у пациентов с ХСН и формирования у них хронического КРС.

Уремические токсины и повреждение почек при сердечной недостаточности

Среди циркулирующих уремических токсинов, накопление которых в крови начинается уже на ранних стадиях ХБП, наибольшим нефротоксическим действием обладает индоксил-сульфат. Он представляет собой метаболит пищевой белковой аминокислоты триптофан, часть которой под влиянием триптофаназы, продуцируемой кишечными бактериями, превращается в индол. После всасываясь в кровь индол метаболизируется в печени в индоксил-сульфат, который, подобно другим органическим анионам, секретруется в проксимальных канальцах почек и выделяется с мочой. Прогрессирование ХБП сопровождается нарастающим снижением почечного клиренса и накоплением этого токсина в крови, содержание которого у уремических больных может более чем в 8 раз превышать его нормальные значения [37].

В высоких концентрациях индоксил-сульфат оказывает выраженное кардиотоксическое, вазотоксическое и нефротоксическое действие. Нефротоксические свойства этого соединения обусловлены в основном его способностью секретироваться в избыточных количествах в проксимальных сегментах нефрона и ускорять процессы тубуло-интерстициального фиброза, являющегося главной причиной потери почечной функции. В клетках ПК индоксил-сульфат активирует НАДФ(Н)-оксидазу

и вызывает локальный оксидативный стресс, который с участием ядерного транскрипционного фактора NF- κ B индуцирует продукцию профибротических цитокинов TGF- β_1 , TIMP-1 и PAI-1, включающихся в процессы склеротического повреждения почечных канальцев и окружающей их интерстициальной ткани [38, 39]. Весьма чувствительными к этому токсину оказались и мезангиальные клетки клубочков, в которых под его влиянием увеличивается генерация супероксидных анионов O_2^- , H_2O_2 и анионов HO^+ , вызывающих пролиферацию клеток и избыточный синтез белков мезангиального матрикса [40]. В связи с этим повышенный уровень индоксил-сульфата в крови рассматривается сейчас не только как показатель, адекватно отражающий степень повреждения почек при нефропатиях различного происхождения, но и как фактор, который способствует ускорению прогрессирования ХБП [41].

Участие индоксил-сульфата в повреждении почек у лиц с ХСН косвенно подтверждается данными, полученными при изучении клинической эффективности нового препарата кремезина (AST-120), представляющего собой высокоселективный адсорбент, препятствующий всасыванию в кишечнике индола и подобных ему соединений. Включение этого препарата в обычную лекарственную терапию больных ХСН с умеренной ХБП не только замедляет спустя два года лечения скорость нарушения функции почек, но и существенно снижает в этой группе пациентов количество повторных госпитализаций и длительность их пребывания в стационаре [42].

Подходы к нефропротективной терапии больных с хроническим кардиоренальным синдромом

Появление у больных ХСН микроальбуминурии, явной протеинурии и/или других клинических признаков ХБП является следствием формирования у них «сердечной» нефропатии, имеющей неблагоприятное прогностическое значение. В нарушении функции почек у таких пациентов участвуют различные патогенетические факторы, выраженность которых нарастает по мере прогрессирования сердечной декомпенсации и перехода ХСН в более тяжелые стадии (функциональные классы). Ведущее значение среди них имеют нарушение системной гемодинамики и нейрогуморальная активация, запускающие нейрогуморальные, гемодинамические и гипоксические механизмы склеротического повреждения почечной ткани (рисунок). В связи с этим основным условием эф-

фективного лечения больных ХСН с ХБП является проведение адекватной кардиопротективной терапии, улучшающей прогноз их жизни и ослабляющей действие этих повреждающих факторов на почки. Вместе с тем, эффективность кардиопротективной терапии таких пациентов может быть повышена благодаря ослаблению или предотвращению развития и прогрессирования нефропатии, которая ускоряет повреждение сердечно-сосудистой системы и увеличивает риск повторной госпитализации, сердечно-сосудистых и других осложнений [2–4].

Предотвращение нарушений внутрипочечной гемодинамики.

Как показывают клинические и экспериментальные данные, главным звеном в формировании «сердечной» нефропатии является появление стойкой гломерулярной гипертензии, вызывающей механическое повреждение клубочков и нарастающее снижение постгломерулярного кровотока, ведущее к гипоксическому повреждению почечной ткани. Основную роль в этих гемодинамических нарушениях играет гиперактивность циркулирующей РААС и почечной тканевой РАС, приводящая к избыточному повышению тонуса гладкой мускулатуры эфферентных артериол клубочков. Исходя из этого, одним из подходов к нефропротективной терапии больных ХСН с ХБП является подавление активности этих нейрогуморальных систем с помощью их специфических ингибиторов.

Действительно, ретроспективный анализ результатов ранних клинических исследований показывает, что включение ингибиторов АПФ или блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов (БРА) в лекарственную терапию таких пациентов существенно снижает риск повторной госпитализации и общей смертности [43, 44]. В настоящее время

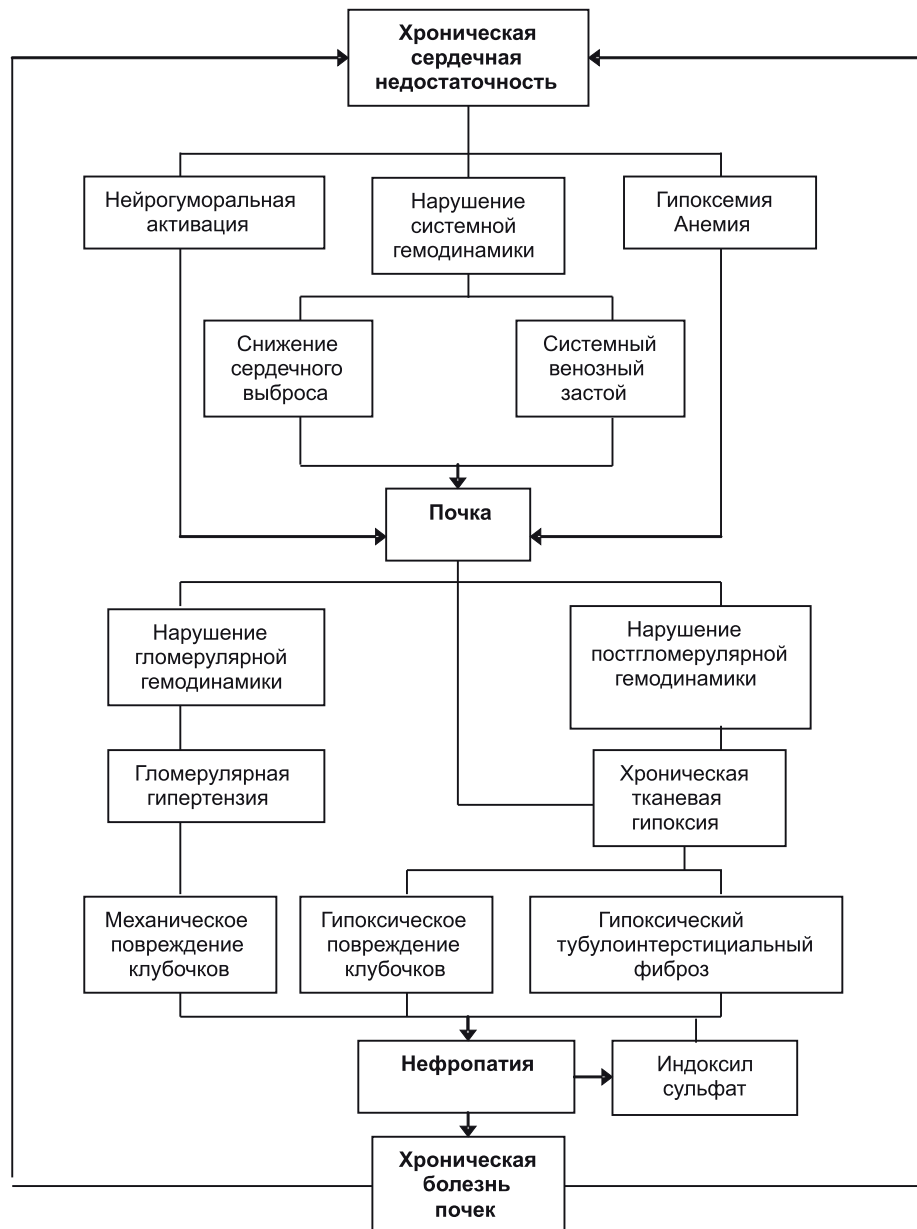


Рисунок. Основные патогенетические звенья механизма развития и прогрессирования нефропатии при хронической сердечной недостаточности.

ингибиторы АПФ и заменяющие их БРА используются для лечения больных с ХСН в качестве препаратов первой линии, в том числе и для лекарственной терапии лиц с нарушенной функцией почек. В связи с этим речь скорее должна идти об оптимизации применения ингибиторов РААС в этой категории пациентов для повышения эффективности их нефропротективного действия и снижения риска ухудшения функции почек. Это касается коррекции доз ингибиторов АПФ у больных с СКФ менее 60 мл/мин, назначения препаратов с преимущественно печеночным путем элиминации (фозиноприл, трандолаприл), добавления БРА к ингибиторам АПФ для более «полной» блокады РААС или возможного применения с этой целью прямых ингибиторов ренина (алискирен).

Для лекарственной терапии ХСН широко применяются также β -адреноблокаторы, которые способны существенно подавлять активность циркулирующей РААС и почечной тканевой РАС. Особое место среди них занимают препараты 3-го поколения небиволол и карведилол, отличающиеся от своих предшественников дополнительными сосудорасширяющими, антиоксидатными и антипролиферативными свойствами, благодаря которым в модельных экспериментах они оказывают выраженное нефропротективное действие [45, 46]. Не исключено, что эти препараты могут оказаться эффективными лекарственными средствами для лечения больных ХСН с нарушенной функцией почек. Первые клинические наблюдения подтвердили, что небиволол при добавлении к обычной терапии пожилых больных ХСН II–IV ФК NYHA с уровнем СКФ менее 55,5 мл/мин снижает спустя 21 мес лечения риск повторной госпитализации и общей смертности на 16% по сравнению с группой плацебо [47].

Ослабление гипоксического повреждения почечной ткани. Одной из причин хронической гипоксии почек при ХСН является анемия, частота выявления которой достигает 37,2% в группе из 153180 больных с ХСН разной степени тяжести [48]. Патолофизиологическое значение анемии в прогрессировании ХСН не вполне понятно, хотя имеются основания полагать, что она может способствовать нарушению сократительной способности миокарда, активации нейрогуморальных систем и ухудшению функции почек, увеличивая риск общей смертности больных как при систолической, так и при диастолической декомпенсации сердца. Коррекция анемии с помощью длительного применения эритропоэтина (дарбопоэтина) и препаратов железа, вводимых внутрь или внутривенно, не относится к рутинным методам лечения ХСН, так как результаты многочисленных исследований в общей популяции пациентов с сердечной недостаточностью однозначно не подтверждают ее достаточно высокую клиническую эффективность. В последнее время предприняты попытки оценить влияние включения в стандартную лекарственную терапию эритропоэтина или его комбинации с препаратами железа на частоту повторной госпитализации и другие клинические исходы у анемичных больных ХСН с нарушенной функцией почек [49].

Снижение повреждающего действия лекарственных средств на почки. К таким препаратам следует, прежде всего, отнести тиазидные и петлевые диуретики, которые при ХСН используются для симптоматической терапии

отечного синдрома. Эти препараты способны вызывать многочисленные побочные эффекты, которые проявляются в нейрогуморальной активации, электролитных нарушениях, симптоматической гипотонии и ухудшении функции почек. Результаты, полученные недавно при ретроспективном анализе исходов лечения 7788 амбулаторных больных с ХСН, показали, что длительное применение диуретиков может сопровождаться существенным приростом частоты повторных госпитализаций и смертности как в общей популяции, так и, особенно, у лиц пожилого возраста [50, 51]. При нарушении функции почек и, особенно, при переходе ХБП в III и более тяжелые стадии заболевания риск побочных эффектов этих препаратов значительно возрастает благодаря снижению клинической эффективности и избыточному накоплению в организме. В этих условиях необходимы рациональные ограничения в применении гидрохлортиазида, диуретическое действие которого устраняется при СКФ менее 30 мл/мин, и адекватный подбор доз и пути введения петлевых диуретиков. Препаратом выбора у таких лиц является торасемид, отличающийся от фуросемида у больных ХСН более благоприятными фармакокинетическими и клиническими свойствами.

Дисфункцию почек способен вызывать также антагонист рецепторов альдостерона спиронолактон, назначение которого пациентам с ХСН в комбинации с ингибиторами АПФ и/или β -адреноблокаторами, по данным эпидемиологических исследований, осложняется гиперкалиемией и ухудшением функции почек в 7,2% случаев [52]. Прогрессирующее снижение СКФ и формирование у таких лиц ХПН сопровождается уменьшением потери калия с мочой, которое ведет к значительному увеличению риска развития гиперкалиемии и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим повышение уровня креатинина в сыворотке крови более 130 мкмоль/л, наличие в анамнезе почечной недостаточности или умеренный прирост концентрации калия в крови (более 5,2 ммоль/л) являются основанием для проведения у больных ХСН, получающих антагонисты альдостерона и ингибиторы АПФ, тщательного клинического и лабораторного контроля [53].

Заключение

ХБП, возникающая у пациентов с ХСН, является клиническим проявлением хронического КРС, который ускоряет повреждение сердца, сосудов и значительно повышает риск общей и сердечно-сосудистой смертности. В развитии и прогрессиро-

вании нефропатии при ХСН участвуют различные патогенетические факторы, выраженность которых нарастает по мере прогрессирования декомпенсации сердца и перехода ее в более тяжелые стадии (функциональные классы).

Основные причины появления хронической «сердечной» нефропатии – нейрогуморальная активация и нарушение системной артериальной и венозной гемодинамики, запускающие нейрогуморальные, гемодинамические и гипоксические механизмы склеротического повреждения почечной ткани. Самым ранним из них является компенсаторное по своей природе сужение эфферентных гломерулярных артериол, способствующее увеличению фильтрационной фракции и появлению стойкой гломерулярной гипертензии, вызывающей механическое повреждение фенестрированного эндотелия, подоцитов и мезангиальных клеток клубочков. В формировании этого внутривисцерального гемодинамического дефекта у больных ХСН главную роль играет гиперактивность циркулирующей РААС и почечной тканевой РАС. По мере дальнейшего нарушения постгломерулярного кровотока и появления у лиц с выраженной ХСН анемического синдрома в механизм склеротического повреждения почек включается почечная тканевая гипоксия, ведущая к развитию и прогрессированию гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, ускоряющих потерю почечной функции. В прогрессировании ХБП у лиц с ХСН участвует также уремический токсин индоксил сульфат, обладающий выраженным нефротоксическим действием.

Для лечения ХБП у больных ХСН, получающих обычную лекарственную терапию, используются различные терапевтические подходы. Они включают предотвращение нарушений почечной гемодинамики (коррекция доз ингибиторов АПФ у лиц с низкой СКФ, назначение препаратов с преимущественно печеночным путем элиминации, добавление БРА к ингибиторам АПФ), ослабление гипоксического повреждения почечной ткани (лечение анемии препаратами эритропоэтина, darbopoeтина и железа) и снижение повреждающего действия на почки диуретиков и антагонистов рецепторов альдостерона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31 (6): 703-711
2. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MG et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. Systemic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (10): 1987-1996
3. Masson S, Latini R, Milani V et al. Prevalence and

prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from GISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3 (1): 65-72

4. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009; 374 (9689): 543-550

5. Yoshida H, Yashiro M, Ping Liang et al. Mesangiolytic glomerulopathy in severe congestive heart failure. *Kidney Int* 1998; 53 (4): 880-891

6. Kjaer A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspective. *Clin Physiol* 2001; 21 (6): 661-672

7. Remes J, Tikkanen I, Fyhrquist F, Pyorala K. Neuroendocrine activity in untreated heart failure. *Brit Heart J* 1991; 65 (2): 249-255

8. Ситникова МЮ, Беляева ОД, Сычева ЮА и др. Гемодинамические и локальные натрийуретические системы почек при начальных стадиях сердечной недостаточности. Влияние длительной терапии периндоприлом. *Кардиология* 2000; 40 (9): 64-68

9. Ljungman S., Laragh J.H., Cody R.J. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 1990; 39 [Suppl. 4]: 10-21

10. Margi P, Rao A, 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 (25): 28-49-2854

11. Nishikimi T, Ochino K, Frohlich ED. Effects of alpha 1-adrenergic blockade on intrarenal hemodynamics in heart failure rats. *Am J Physiol* 1992; 262 (2, Pt 2): R198-R203

12. Numabe A, Komatsu K, Frohlich ED. Intrarenal hemodynamics in low- and high-output cardiac failure rats. *Am J Med Sci* 1994; 308 (6): 331-337

13. Yoshida H, Matsushima H, Machiguchi T et al. Glomerular hyperfiltration and sclerosis in chronic heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6 (3): 689 (Abstract)

14. Кузьмин ОБ, Бучнева НВ, Пугаева МО. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии. *Нефрология* 2009; 13 (4): 28-36

15. Акаимова ОН, Коц ЯИ, Синицын ВЕ. Состояние периферической и внутрисердечной венозной системы сердца при хронической сердечной недостаточности. *Тер архив* 2009; 81 (12): 27-30

16. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated renal failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (7): 589-596

17. Damman K, Van Deursen VM, Navis G et al. 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* 2009; 53 (7): 582-558

18. Abildgaard U. Hemodynamics and functional changes during renal venous stasis in dog kidney. *Dan Med Bull* 1989; 36 (3): 212-222

19. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma* 1999; 47 (6): 1000-1003

20. Bresis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: A new perspective. *Kidney Int* 1984; 26 (4): 375-383

21. Higgins DF, Kimura K, Iwano M, Haase VH. Hypoxia-inducible factor signaling in the development of tissue fibrosis. *Cell Cycle* 2008; 7 (9): 1128-1132

22. Bernhardt WM, Campean V, Kany S et al. Preconditional activation of hypoxia-inducible factors ameliorates ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (7): 1970-1980

23. Song YR, You SJ, Lee YM et al. Activation of hypoxia-inducible factor attenuates renal injury in rat remnant kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (1): 77-85

24. Orphanides C, Fine LG, Norman JT. Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF- β_1 -independent mechanism. *Kidney Int* 1997; 52 (3): 637-647

25. Norman JT, Fine LG. Intrarenal oxygenation in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33 (10): 989-996

26. Neumann AK, Yang J, Biju MP et al. Hypoxia inducible factor 1 α regulates T-cell receptor signal transduction. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102 (47): 17071-17076
27. Poyton RO, Ball KA, Castello PR. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20 (7): 332-340
28. Subtirelu M, Gershin I, Teichman J, Tufro A. A novel model of chronic hypoxia-induced glomerulomegaly (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 668A
29. Bruckamp K, Jin B, Moeller M, Haase VH. Hypoxia and podocyte-specific Vhlh deletion confer risk of glomerular disease. *Am J Physiol Renal* 2007; 293 (4): F1397-F1407
30. Neusser MA, Lindenmeyer MT, Moll AG et al. Human nephrosclerosis triggers a hypoxia-related glomerulopathy. *Am J Pathol* 2010; 176 (2): 594-607
31. Rodriguez-Diez R, Carvajal-Gonzales G, Sanchez-Lopes E et al. Pharmacological modulation of epithelial-mesenchymal transition caused by angiotensin II. Role of ROCK and MAPK pathways. *Pharm Res* 2008; 25 (10): 2447-2461
32. Nangaki M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (1): 17-25
33. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int* 2008; 74 (7): 867-872
34. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2007; 117 (12): 3810-3820
35. Sun S, Ning X, Zhang Y et al. Hypoxia-inducible factor 1 α induces Twist expression in tubular epithelial cells subjected to hypoxia leading to epithelial-to-mesenchymal transition. *Kidney Int* 2009; 75 (12): 1278-1287
36. Guo LP, Huang HC, Li JZ. Hypoxia induces the expression and secretion of connective tissue growth factor and fibronectin by cultured renal cortical myofibroblasts. *Beijing Da Xue Bao* 2007; 39 (1): 67-71
37. Namba S, Okuda Y, Morimoto A et al. Indoxyl sulfate is a useful predictor for progression of chronic kidney disease. *Rinsho Byori* 2010; 58 (5): 448-453
38. Miyazaki T, Ise M, Seo H et al. Indoxyl sulfate increases the gene expression of TGF- β_1 , TIMP-1 and pro $\alpha_1(1)$ collagen in uremic rat kidney. *Kidney Int* 1997; 52 [Suppl]: S15-S22
39. Motojima M, Hosokawa A, Yamamoto H et al. Uremic toxins of organic anions upregulate PAI-1 expression by induction of NF- κ B and free radicals in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2003; 63 (6): 1671-1680
40. Gelasco AK, Raymond JR. Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. *Am J Physiol Renal* 2006; 290 (6): F1551-1558
41. Namba S, Okuda Y, Morimoto A et al. A serum indoxyl sulfate is a useful predictor of chronic kidney disease. *Rinsho Byori* 2010; 58 (5): 448-453
42. Shibahara H, Shibahara N. Cardiorenal protective effects of the oral uremic toxin adsorbent AST-120 in chronic heart disease patients with moderate CKD. *J Nephrol* 2010; 23 (5): 535-540
43. Ahmed A, Love TE, Sui X, Rich MW. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in systolic heart failure patients with chronic kidney disease: a propensity score analysis. *J Card Fail* 2006; 12 (7): 499-506
44. Berger AK, Duvals S, Manske C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J* 2007; 153 (6): 1064-1073
45. Whaley-Connell A, Habibi J, Johnson M et al. Nebivolol reduces proteinuria and renal NADPH oxidase-generated reactive oxygen species in the transgenic Ran2 rat. *J Am Nephrol* 2009; 30 (4): 356-360
46. Wong WY, Laping NG, Helson AH et al. Renoprotective effects of carvedilol in hypertensive-stroke prone rats may involve inhibition of TGF β expression. *Brit J Pharmacol* 2001; 134 (5): 977-984
47. Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ et al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from RENIORS trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11 (9): 872-880
48. Groenveld HF, Januzzi JC, Damman K et al. Anemia and mortality in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (10): 818-827
49. Palazzuoli A, Qvatrini I, Calabro A et al. Anemia correction by erythropoietin reduces BNP levels, hospitalization rate and NYHA class in patients with cardio-renal anemia syndrome. *Clin Exp Med* 2010;
50. Ahmed A, Husain A, Love TE et al. Heart failure, chronic diuretic use and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006; 27 (12): 1431-1439
51. Ahmed A, Young JB, Love TE et al. A propensity-matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 125 (2): 246-253
52. Tamirisa KP, Aaronson KD, Koelling TM. Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148 (6): 971-978
53. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность* 2009; 10 (2): 64-106

Поступила в редакцию 15.09.2010 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.