

Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и кардиоренальный синдром

В.В. Бугаенко

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, кардиоренальный синдром, хроническая болезнь почек

Наличие тесных взаимосвязей между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и функциональным состоянием почек лежит в основе концепции кардиоренального синдрома (КРС) и введения Национальным почечным фондом США в клиническую практику в 2002 г. нозологического понятия «хроническая болезнь почек» (ХБП).

Результаты крупных эпидемиологических исследований последних десятилетий (NHANES III, Okinawa Study и др.) показали высокую распространенность нарушения функции почек в общей популяции (10–20 %), при этом почечная дисфункция у пациентов с ССЗ или сахарным диабетом (СД) отмечается значительно чаще и ассоциируется со значительным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, в том числе при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда (ИМ) и вмешательствах по реваскуляризации миокарда.

Согласно существующим представлениям, КРС – это патофизиологическое состояние сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого.

В 2010 г. группа Acute Dialysis Quality Initiative выделила пять типов КРС: 1-й – острый, 2-й – хронический, 3-й – острый ренокардиальный, 4-й – хронический ренокардиальный, 5-й – вторичный.

Не останавливаясь на особенностях течения КРС 1-го и 3-го типов при острых состояниях – остром коронарном синдроме, ИМ, рассмотрим более детально клиническое течение и отдаленный прогноз больных с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС). К настоящему времени наиболее изучена взаимосвязь между поражением почек и артериальной гипертензией (АГ). В основе КРС 2-го типа лежит хроническое нарушение кровообращения, ведущее

к поражению или дисфункции почек с последующим развитием хронической почечной недостаточности.

Хронический КРС выявляют у 63 % пациентов, госпитализированных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [5, 7].

К основным патофизиологическим механизмам развития КРС 2-го типа относят снижение сердечного выброса, хроническую органную гипоперфузию, субклиническое воспаление, прогрессирование атеросклеротического процесса, повышение венозного давления, резистентность почечных сосудов [12].

Первопричиной КРС 4-го типа, в отличие от КРС 2-го типа, является наличие у больного ХБП, и уже как следствие, вторично возникают изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

При КРС 4-го типа патофизиологические механизмы воздействия на сердечно-сосудистую систему включают гипернатриемию, гипервентиляцию, анемию, фосфорно-кальциевый дисбаланс, наличие хронического воспаления, изменение уровней мочевины (МК), мочевины, креатинина, цистеина С, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и др.

Данные нарушения приводят к функциональным изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы с последующим развитием АГ, гипертрофии миокарда, возникновению аритмий и, как следствие, увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений.

По результатам метаанализа [14], риск смерти от всех причин прямо пропорционально связан с тяжестью ХБП, причем чаще всего причиной смерти этих пациентов являются ССЗ (составляют более 50 % в структуре общей смертности).

В проведенных обсервационных исследованиях [13] установили, что частота ССЗ и уровень

смертности у этой категории пациентов в 10–20 раз выше, чем регистрируемые в сравнимой по возрасту и полу популяции без ХБП. Такие коморбидные состояния, как ХБП и ССЗ, наблюдаются довольно часто (у 45,0–63,6 %) [1, 5]. При этом не всегда удается определить, какая из названных патологий является первичной, поэтому дифференциальная диагностика КРС 2-го и 4-го типов нередко представляет значительные трудности.

ХБП диагностируют при наличии анатомического или структурного повреждения почек. Ренальные биомаркеры: микроальбуминурия, протеинурия, изменение осадка мочи, в сыворотке определяется повышенное содержание креатинина, цистеина С, мочевины, МК. При инструментальном обследовании принимают во внимание признаки патологии почек и/или снижение СКФ < 60 мл·мин⁻¹·1,73 м⁻². Снижение СКФ связанное с ХБП, ассоциируется с развитием ССЗ независимо от других факторов риска. В исследовании [3] показано, что сердечно-сосудистая смертность у больных, находящихся на диализе, составила 38 случаев на 1000 человеко-лет. По мере роста тяжести заболевания у них прогрессивно ухудшался и липидный профиль. При ХБП I–II стадии отмечают повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). При ХБП III–V стадии наблюдают смешанную дислипидемию с атерогенным липидным профилем. Для оценки функционального состояния почек необходимо рассчитывать СКФ. С этой целью чаще всего используют формулу MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$$СКФ = 1,75 \times \text{креатинин сыворотки} - 1,154 \times \text{возраст} - 0,203,$$

или формулу Кокрофта – Голта:

$$\text{Клиренс креатинина} = 88 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / 72 \times \text{креатинин сыворотки}.$$

По мере снижения СКФ < 60 мл·мин⁻¹·1,73 м⁻² все большее значение приобретают «почечные» факторы сердечно-сосудистого риска: протеинурия, активация ренин-ангиотензиновой системы, гипергомоцистеинемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, развитие анемии, нарушение обмена ксантинов.

Роль МК как независимого предиктора возникновения ССЗ и смерти наиболее изучена в популяционных исследованиях NHANES и Framingham Heart Study [4, 9]. В них установлено, что повышение исходного уровня МК на

1 мг/дл ассоциируется с повышением уровня содержания общего холестерина на 46 мг/дл и риска смерти на 39 %, независимо от наличия других факторов риска.

При изучении степени поражения венечных артерий, по данным коронарографии, установлено, что МК является более значимым прогностическим фактором, чем снижение уровня ХС ЛПВП, повышение артериального давления или возраст [6].

Повышение уровня МК стимулирует активацию ренин-ангиотензиновой системы и усугубляет дисфункцию эндотелия. В условиях ишемии изменяется метаболизм МК, и она из антиоксиданта превращается в прооксидант, который угнетает синтез NO. Наряду с этим МК стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов путем активации фактора роста.

Как в экспериментальных исследованиях, так и по данным метаанализа 18 исследований (n=55 607; длительность наблюдения – в среднем 6 лет) установлено, что МК за счет прямого влияния на гладкие мышцы и эндотелий сосудов приводит к развитию АГ: при повышенном уровне МК риск развития АГ возрастает на 40 % [11].

В исследовании MONICA/KORA показано, что у больных с ИБС с повышенным уровнем МК, независимо от наличия других факторов риска, вероятность возникновения сердечно-сосудистой смерти существенно возрастает [10]. Гиперурикемия является независимым фактором неблагоприятного прогноза как у больных с ХСН, так и у лиц с острой сердечной недостаточностью. Установлено, что при уровне МК менее 7,7 мг/дл смертность от всех причин составляла 21,6 %, а при уровне МК более 7,7 мг/дл смертность была почти в 2 раза выше и составляла 39,7 % [2].

Таким образом, гиперурикемия – независимый модифицированный предиктор как сердечно-сосудистой, так и общей смертности у больных с АГ, ИБС, ХСН, метаболическим синдромом или СД.

Для снижения уровня МК назначают: 1) ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол – рандомизированных исследований с целью доказательства целесообразности его использования у больных с ССЗ пока не проводили); 2) препараты с урикозурическим эффектом (лозартан, аторвастатин, фенофибрат).

В рандомизированных исследованиях наиболее изучено влияние лозартана. Следует

отметить, что в Японии было проведено наиболее крупное исследование J-HEALTH, включавшее более 30 000 больных с периодом наблюдения 2,9 года [8].

Терапия лозартаном привела к достоверному снижению уровня МК. Также было установлено, что только лозартан обладал способностью снижать уровень МК при лечении АГ тиазидными диуретиками.

Имеются убедительные доказательства положительного влияния статинов на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП II–III стадии. В исследовании HPS (Heart Protection Study) показано, что у пациентов с мягкой ХБП риск смерти на фоне терапии статинами снижается на 11 %.

В соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза 2011 г., цель липидоснижающей терапии у больных с ХБП – это снижение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (уровень доказательств I, A). Поскольку статины оказывают положительный эффект на протеинурию (> 30 мг/сут), их назначение должно рассматриваться и у пациентов с ХБП II–IV стадии (уровень доказательств IIa, B).

При умеренной и тяжелой ХБП, статины как монотерапия или в комбинации с другими липидоснижающими препаратами должны назначаться с целью достижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности меньше 1,8 ммоль/л, или 70 мг/дл (уровень доказательств IIa, C). Выбор средства должен основываться на определении уровня СКФ. Предпочтение следует отдавать препаратам, которые выделяются в основном через печень (флувастатин, аторвастатин, правастатин и эзетимиб). При этом следует помнить, что у больных с ХБП побочные эффекты статинов имеют дозозависимый характер. Возможно также использование омега-3-полиненасыщенных жирных кислот с целью снижения уровня ТГ.

Фибраты повышают уровни креатинина и гомоцистеина в сыворотке крови. Эти эффекты наиболее выражены у фенофибрата, поэтому при СКФ < 50 мл·мин⁻¹·1,73 м² его не следует использовать, а доза гемфиброзила должна быть снижена до 600 мг/сут. При СКФ < 15 мл·мин⁻¹·1,73 м² препараты следует отменить.

В схемы лечения больных с АГ включен тиазидный диуретик в обычных терапевтических

дозах (хлорталидон в дозе 25 мг). В исследовании SHEP было установлено, что у половины больных с АГ обычные терапевтические дозы тиазидных диуретиков приводят к бессимптомному повышению уровня МК, с которой ассоциируется значительное увеличение количества сердечно-сосудистых событий.

В консенсусе экспертов Фонда Американского колледжа кардиологов / Американской ассоциации сердца 2011 г. по лечению больных с АГ отражено, что у этой группы лиц необходимо мониторировать уровень МК и добиваться его снижения. В лечении больных с АГ используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). При назначении гидрофильных ингибиторов АПФ III класса: лизиноприла, либензиприла, церокаприла, следует учитывать то, что они не метаболизируются в печени, а выводятся почками в неизменном виде. Поэтому при печеночной недостаточности не требуется уменьшать дозу препарата, тогда как при почечной недостаточности элиминация лизиноприла замедляется, и требуется назначение более низких начальных доз препарата.

Выведение лизиноприла носит двухфазный характер. Период полувыведения составляет 13 ч, а выведение – более 30 ч. Поэтому при наличии протеинурии или микроальбуминурии следует отдавать предпочтение ингибиторам АПФ с внепочечным путем выведения. При кардиоренальном синдроме, как правило, наблюдается анемия, которая, в свою очередь, усугубляет течение и прогноз как у лиц с ХБП, ИБС, так и у пациентов с сердечной недостаточностью.

Одним из основных механизмов развития анемии при ХБП является повышение уровня цитокинов, которые угнетают эритропоэз в костном мозге и блокируют метаболизм железа в ретикулоэндотелиальной системе. Без коррекции анемии эффект от проводимой базисной терапии у этих пациентов будет недостаточным.

В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ, следует выделять анемичный синдром (АС) при снижении уровня гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин. В то же время, в соответствии с предложениями Общества нефрологов США, АС у лиц с ХБП следует диагностировать при уровне гемоглобина ниже 120 г/л.

Снижение уровня гемоглобина приводит к развитию гипоксии и, в результате, к компенсаторной реакции периферической вазодилатации. В ответ на вазодилатацию и снижение артериального давления повышается симпатический тонус, что ведет к снижению почечного кровотока, а это, в свою очередь, – к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержке жидкости и солей натрия в организме. В результате задержки жидкости увеличивается объем циркулирующей крови, что, в конечном итоге, приводит к дилатации камер сердца и увеличению внутримиокардиального напряжения.

У лиц с ХБП при наличии АС значительно чаще, чем у пациентов без АС, отмечали стенокардию напряжения (49,7 по сравнению с 37,1 %). Атипичный болевой синдром регистрировали у 33,7 % лиц. При суточном мониторинге ЭКГ эпизоды безболевой ишемии миокарда выявляли у 59,4 % обследованных. Желудочковые нарушения ритма отмечали у 43,5 по сравнению с 26,4 %, а синдром слабости синусового узла регистрировали у 48,7 % лиц. У больных с ИБС и АС значительно чаще наблюдали диастолическую дисфункцию левого желудочка сердца, а также снижение фракции выброса левого желудочка сердца.

Таким образом, ХБП является не только предиктором неблагоприятного течения ИБС, ХСН, но и независимым фактором риска развития АГ, ХСН.

Следует отметить, что, несмотря на широкую распространенность, ХБП часто остается не диагностированной. Скрининг ХБП должен занять важное место в структуре профилактики как почечной, так и сердечно-сосудистой патологии. Необходимо выявлять заболевание на ранних стадиях и выделять группы с высоким риском, прежде всего, в популяции больных с ССЗ и СД.

Литература

1. Ahmed A., Rich M., Sanders P. et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study // Amer. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 117. – P. 173–178.
2. Alimonda A.L., Nunez J., Nunez E. et al. Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? // Eur. J. Intern. Med. – 2009. – Vol. 20 (1). – P. 74–79.
3. De Jager D., Grootendorst D., Jager K. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 1782–1789.
4. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHAHE S epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. – 2000. – Vol. 10. – Vol. 283 (18). – P. 2404–2420.
5. Heywood J., Fonarow G., Costanzo M.A. et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database // J. Card. Fail. – 2007. – Vol. 13. – P. 422–430.
6. Hu W. Correlation between cardiovascular risk factors and the severity of coronary artery lesions in female patients // Nan Fang yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2009. – Vol. 29 (2). – P. 307–309.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Amer. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39 (Suppl. 21). – P. 113–266.
8. Naritomi H., Fejita T., Jto S. et al. Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotension: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotension II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study // Hypertens. Res. – 2008. – Vol. 31 (2). – P. 295–304.
9. Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssonen K. et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged man: a prospective cohort study // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 26. – Vol. 164 (14). – P. 1546–1551.
10. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systematic inflammation in men from the general population. The MONICA/KORA Cohort study // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 142.
11. Schachter M. Uric acid and hypertension. // Curr. Pharm. Des. – 2005. – Vol. 11 (32). – P. 4139–4143.
12. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardiorenal syndrome // Amer. J. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1537–1539.
13. Ronco C., Mc Cullough P., Anker S. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 703–711.
14. Tonelli M., Wiebe N., Cullerton B. et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review // Amer. J. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 2034–2047.
17. Ahmed A., Rich M., Sanders P. et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study // Amer. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 117. – P. 2320–2328.

Поступила 27.03.2012 г.

Comorbid conditions: coronary heart disease and cardiorenal syndrome

V.V. Bugayenko

This review presents contemporary data on the relationship of cardiovascular disease with functional state of kidneys. The concept of cardiorenal and renocardiac syndrome is considered. The data on the impact of cardiorenal syndrome on the clinical course of the disease are presented. The drugs potentially able to improve prognosis in these patients are discussed.