

УДК 616.61-002.2:616.12-007.61

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Часть 1. ФАКТОРЫ РИСКА РЕМОДУЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

Ю.И. Полюхович, В.М. Пырочкин, д.м.н., профессор

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Почечная дисфункция – независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Именно сердечно-сосудистые события, а не прогрессирующее ухудшение функции почек, являются ведущей причиной смерти у больных с хронической болезнью почек. Так, по данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, почечных реестров США и Японии, Российского регистра хронической почечной недостаточности, сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной смертности среди пациентов с терминальной стадией заболеваний почек на почечной заместительной терапии. В статье кратко освещены вопросы этиологии и патогенеза развития кардиальных изменений при почечной дисфункции.

Ключевые слова. Нефротический синдром, протеинурия, артериальная гипертензия, ремоделирование миокарда.

Renal dysfunction is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality. It is cardiovascular events, rather than the progressive worsening of renal function that are a leading cause of death in patients with chronic kidney disease. Thus according to the European Association of Dialysis and Transplantation, renal registries of the USA and Japan, the Russian Register of Chronic Renal Failure cardiovascular complications are a leading cause of death among patients with end-stage renal disease receiving renal replacement therapy. The article briefly describes the etiology and pathogenesis of cardiac changes in renal dysfunction.

Key words. Nephrotic syndrome, proteinuria, arterial hypertension, myocardial remodelling

Этиология нефротического синдрома

Гломерулярная фильтрационная единица – уникальная по своей структуре и функции, состоит из фенестрированных эндотелиальных клеток капиллярных петель, собственно гломерулярной базальной мембраны и подоцитов. Комплексная и пространственная организация этих компонентов позволяет осуществлять фильтрацию плазмы крови без потери высокомолекулярных протеинов, крупнее альбумина (68 кДа). Следовательно практически любое заболевание гломерул, сопровождающее ее повреждением, проявляется протеинурией. Тяжелая протеинурия (3,5 г/день/1,73 м²), отеки, гипоальбуминемия и гиперлипидемия свидетельствуют о развитии нефротического синдрома.

Причины развития нефротического синдрома разнообразны, когда в результате иммунного или неиммунного (гемодинамических, физических и др. факторов воздействия) повреждения гломерул прогрессирует протеинурия. Существует группа генетически обусловленных синдромов, ассоциированных с нефротическим синдромом: 1. Синдром Нейл-Пателла. Аутосомно-доминантное заболевание, связанное с мутацией локуса хромосомы 9q34. 2. WAGR – синдром связан с делецией 11p13 локуса хромосомы и клинически проявляется развитием опухоли Вильмса, аниридией, аномалиями мочеполовой системы и задержкой развития. 3. Дефекты в транскрипционном факторе ведут к нарушению синтеза матриксных белков подоцитов. Так, нефрин – основной компонент щелевой диафрагмы, и при мутации NPHS1 (в локусе 19q13.1 локусе) развивается врожденный нефротический синдром финского типа, характеризующийся протеинурией, начинающейся уже в утробе. 4. Мутация гена подоцина NPHS2 (в локусе 1q25 – q31 локусах) вызывает аутосомно-рецессивную, стероидустойчивую форму фокально-сегментарного гломерулонефрита [2, 3].

Наиболее часто манифестирует в виде нефротического синдрома, болезнь минимальных изменений, в развитии которой могут играть роль не только генетические факторы, но и вторичный процесс. Она проявляется при

Ходжкинских и неходжкинских лимфомах, карциномах почек, бронхов, различных инфекциях – сифилисе, эхинококкозе, герпетическом дерматите, атопических заболеваниях, склерозирующем холангите, саркоидозе, гемангиомах, после приема НПВС, ампициллина, эналаприла. Болезнь минимальных изменений обуславливает около 80% нефротического синдрома у детей до 10 лет, у взрослых лишь около 10-15%. Поскольку гломерулярное поражение определяется в виде слияния ножковых отростков подоцитов, при этом депозиты иммуноглобулинов или гломерулярные инфильтраты отсутствуют, прогноз при этом заболевании достаточно благоприятный. У 80-90% пациентов в течение 4-8 недель активной терапии наступает полная ремиссия нефротического синдрома, хотя процент рецидива остается достаточно высоким – от 40 до 60% в первый год.

Мембранозный и фокально-сегментарный гломерулонефрит, ведущий к появлению нефротического синдрома, преобладают по частоте среди взрослого населения, составляя от 20 до 30% случаев. Поскольку при фокально-сегментарном гломерулонефрите определяется тяжелое повреждение подоцитов, с последующим развитием фокального и сегментарного склерозирования, а при мезангиопротролирующем гломерулонефрите развивается иммунокомплексное гломерулярное повреждение, прогноз при данных заболеваниях противоречив: у около трети пациентов развивается прогрессирующая почечная недостаточность [4].

К развитию вторичного нефротического синдрома чаще приводят амилоидоз (в частности, AL и AA-формы) и диабетический гломерулосклероз. По некоторым данным, нефротический синдром выявляется у 87% пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 70% – 2 типа. Выделяют также и посттрансплантационный нефротический синдром. У более чем 40% реципиентов почки развивается протеинурия более 1 г/сут, более 13% имеют протеинурию нефротического уровня. При этом протеинурия – это один из важнейших предикторов потери трансплантата: год и пятилетняя выживаемость переса-

женной почки у реципиента с посттрансплантационным нефротическим синдромом составляет 75% и 37% в сравнении с 87% и 52%, с теми, у которых такового нет.

Таким образом, уровень экскреции белка с мочой является важным физиологическим скрининговым показателем, отражающим состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбционную емкость проксимальных канальцев. Исходя из данных крупных многоцентровых исследований (PREVEND, LIFE) микроальбуминурия (выделение с мочой до 300 мг/сут альбумина) определяется у 20-30% пациентов с артериальной гипертензией, 25-40% с сахарным диабетом (AUSDIAB, DEMAND) и в 5-7% практически здоровых лиц в общей популяции (PREVEND, HAND, AUSDIAB). Значение суточной протеинурии, имеющей предикторную роль в отношении почечного прогноза, составляет $> 0,5$ г/сут. При протеинурии $< 1,0$ г/сут клубочковая фильтрация снижается в среднем на 3-4 мл/мин/год, а при протеинурии $> 3,0$ г/сут, имеющей место при нефротическом синдроме, на 7-14 мл/мин/год. Следовательно, коррекция протеинурии позволяет замедлить скорость прогрессирования хронической болезни почек, тем самым снижая вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений.

Почечная дисфункция и кардиоваскулярная патология

По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, почечных реестров США и Японии, Российского регистра хронической почечной недостаточности, сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной смертности среди пациентов с терминальной стадией заболеваний почек на почечной заместительной терапии, составляющей в структуре общей смертности у данной категории больных от 30 до 52%. В то же время в общей популяции населения в возрасте 45-74 лет снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин выступает в качестве независимого фактора риска инфаркта миокарда. В канадском регистре GRACE (Global registry of acute coronary events) показано, что у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, не Q-инфаркте и нестабильной стенокардией при скорости клубочковой фильтрации 30-60 мл/мин/1,73 м² риск смерти увеличивается в 2,09 раза а при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² – почти в 4. Летальность при инфаркте миокарда в популяции с терминальной стадией ХБП составляет около 59% в течение первого года, достигая 70% к концу второго. По данным другого анализа, включающего более 50000 человек, нижний порог снижения скорости клубочковой фильтрации, при котором отмечается рост относительного риска сердечно-сосудистой смертности, равнялся 75 мл/мин. Кроме того, у людей старше 55 лет с исходным уровнем скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин риск развития ишемической болезни сердца и ее осложнений, в том числе фатальных, превышал риск формирования терминальной почечной недостаточности. При этом люди с расчетной скоростью клубочковой фильтрации < 53 мл/мин имели риск появления ИБС на 32% выше, чем пациенты с СКФ > 103 мл/мин.

Высокий риск кардиоваскулярных осложнений возникает не только в терминальной стадии почечной недостаточности, но и на ранних стадиях снижения функции почек, что обусловлено комплексным влиянием на миокард и сосуды гемодинамических, метаболических и эндокринных нарушений, сопровождающих почечную дисфункцию. Оксидативный стресс – неотъемлемое патогенетическое звено в развитии хронической болезни почек. Помимо базальной мембраны, при нефротическом

синдроме поражаются мембраны эпителия и лизосом канальцевого аппарата. Кроме этого, развиваются метаболические нарушения в виде увеличения уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, уменьшение ненасыщенных жирных кислот, падение активности липопротеинлипазы и триглицеридлипазы, ведущие к быстрому прогрессированию атеросклероза. С развитием хронической почечной недостаточности еще больше ускоряются темпы оксидативного стресса, о чем говорит нарастание «активных форм» кислорода, увеличение F2 изопростанов, 3-хлортирозина (биомаркера окисления), снижение антиоксидантной защиты (витамины С и Е, селен), а также накапливаются конечные продукты гликозилирования, усиливается гемолиз эритроцитов, поскольку окисление белков мембраны ведет к снижению ее эластичности и, следовательно, к уменьшению выживаемости эритроцитов в кровеносном русле.

В настоящее время взаимосвязь между функцией почек и состоянием сердечно-сосудистой системы очевидна и многогранна, что позволяет объединить поражение почек и сердца с развитием хронической сердечной недостаточности не только в кардиоренальный континуум, но еще и ввести понятие «кардиоренальный синдром» в клинической практике [6]. Суть его заключается в следующем: дисфункция почек или сердца, развивающаяся остро или хронически, усугубляет недостаточность каждого органа, повышая тем самым летальность по кардиальной или почечной патологии. Так, в исследовании SOLVD предикторами ухудшения почечной функции у пациентов с ХСН (систолической дисфункцией) были: пожилой возраст, низкая фракция выброса, повышение уровня креатинина, сахарный диабет, использование антиагрегантов, диуретиков и β -блокаторов. При этом пациенты с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² имели риск на 40% выше. Распространенность ХБП среди больных с хронической сердечной недостаточностью варьирует от 9,2% (согласно K. Dimopoulos и соавт., обследовавших 1102 пациентов в возрасте $36 \pm 14,2$ года, причиной ХСН были врожденные пороки сердца) до 71,2% при ХСН, обусловленной ишемической болезнью сердца (S. Hamaguchi).

Ремоделирование миокарда

Основным структурным изменением сердца и сосудов при хронической болезни почек является гипертрофия левого желудочка. Частота выявляемой при эхокардиографическом обследовании гипертрофии левого желудочка у пациентов с паренхиматозными заболеваниями почек отчетливо коррелирует с наличием и выраженностью хронической почечной недостаточности, составляя 17-36% при сохранной функции почек (в первую очередь при артериальной гипертензии), 40-48% – при легкой и умеренной стадиях ХПН и 76-92% при выраженной и терминальной ХПН. При этом, согласно данным R.N. Foley и соавт., на старте диализной терапии у 41% пациентов выявляется концентрическая гипертрофия левого желудочка.

Длительное время превалировало мнение о компенсаторном характере этих изменений, развивающихся в условиях увеличенной пред- и постнагрузки на миокард. Однако данные Фремингемского исследования, показавшего значительное увеличение риска острого инфаркта миокарда, внезапной смерти и других сердечно-сосудистых осложнений у больных с гипертрофией левого желудочка, полностью опровергли это положение. Кроме того, было показано, что степень гипертрофии не всегда

соответствует уровню артериального давления, к тому же структурно-функциональные изменения миокарда не всегда сопровождаются увеличением массы миокарда. В связи с этим в настоящее время принят термин «ремоделирование». Под ремоделированием миокарда понимают экспрессию генома, которая ведет к молекулярным, клеточным и интерстициальным изменениям и проявляется в изменении размеров, формы и функции сердца в результате его повреждения и перегрузки. Варианты ремоделирования определяются типом гемодинамической перегрузки левого желудочка. При нарастании постнагрузки (давления) увеличивается толщина стенок левого желудочка без увеличения размеров полости. Перегрузка объемом крови лежит в основе эксцентрического типа ремоделирования, при этом происходит дилатация полостей без значительного утолщения стенок [5]. Согласно исследованиям Konbilas J.P. и соавт., одним из важнейших медиаторов миокардиальных изменений является норэпинефрин, который, активируя фосфолипазу С, вызывает экспрессию гена протеинкиназы С. В результате чего запускается процесс фосфорилирования миогенных белков, как следствие, происходит экспрессия фетальных форм фибробластов и рост числа саркомеров в миокарде. Эти процессы и описывают сущность гипертрофии миокарда. Однако влияние на миокард оказывают многие регуляторные системы организма.

Так, активно изучается сегодня роль эндотелина-1, который при ХПН синтезируется избыточно, так как высокий уровень асимметричного диметиларгинина угнетает NO-синтазу, что ведет к снижению NO и увеличению эндотелина – 1 [9]. Тонкие механизмы действия асимметричного диметиларгинина (АДМА) изучались в работе Kielstein, который выявил взаимосвязь между АДМА при ХПН и высокой летальностью от сердечно-сосудистых катастроф и увеличением массы миокарда левого желудочка. Почечная эндотелиновая система, состоящая из сосудистого и тканевого компонента, образует эндотелин не в виде накапливаемых гранул, а в виде вещества, поступающего на поверхность клеток, действующего затем в качестве аутокринного и паракринного биологически активного пептида. Его действие реализуется путем возбуждения рецепторов А (сосудосуживающее действие) и В тип 2 (1 подтип реализует сосудосуживающее действие, 2 – обеспечивает вазодилатацию путем высвобождения оксида азота и простагландина I₂). В экспериментальных работах Zemin Cao и соавт. [10], касающихся влияния блокады системы ренин-ангиотензина и эндотелина на почечные повреждения (модель – субтотально нефрэктомизированные крысы), было показано, что периндоприл и ирбесан (блокаторы действия РААС) увеличивали клубочковую фильтрацию, снижали артериальное давление, протеинурию, выраженность гломерулосклероза, повреждение канальцев и экспрессию генов трансформирующего фактора роста и коллагена IV типа. Сочетание периндоприла и ирбесана усиливало протективный эффект, в то время как антагонисты эндотелина (бозентан и BMS 193884) не влияли на прогрессирование. Более того, добавление к ирбесану антагонистов эндотелина не замедляло прогрессирование в сравнении с монотерапией ирбесаном.

Были проведены исследования, посвященные изучению ремоделирования миокарда у пациентов с хронической болезнью почек, но в большинстве своем пациенты с нефротическим синдромом не включались в обследуемые группы. Геометрия левого желудочка оказывает значительное влияние на прогноз. Так, во Фремингемском исследовании был проанализирован прогноз у

больных с различными типами геометрии левого желудочка и выявлено, что концентрическая гипертрофия (смертность у таких пациентов составляла 21%, развитие сердечно-сосудистых осложнений у 31%) имеет худший прогноз в сравнении с эксцентрической, далее следует концентрическое ремоделирование, которое имеет также большее количество осложнений, чем нормальная геометрия. Нарушение геометрии влечет за собой диастолическую, а впоследствии и систолическую дисфункцию левого желудочка. Наиболее часто у больных с почечной недостаточностью констатируют I тип диастолической дисфункции, характеризующийся нарушением релаксации левого желудочка. II тип диастолической дисфункции свидетельствует о более значительном расстройстве функции левого желудочка и сопровождается падением сократительной способности миокарда и развитием сердечной недостаточности, что необходимо учитывать при подборе медикаментозной терапии у таких пациентов. Таким образом, исследование морфофункциональных изменений миокарда, влияющих на течение и прогноз у пациентов с нефротическим синдромом, сегодня является актуальным.

Артериальная гипертензия – одно из наиболее частых проявлений паренхиматозных заболеваний почек, поэтому сочетанная кардиоваскулярная и почечная патология чаще рассматривается в свете нарушений функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Главным эффектором всей системы является ангиотензин II, который помимо прямых вазопрессорных свойств, ингибирует продукцию оксида азота, стимулирует выработку цитокинов, вызывает апоптоз клеток, способствует синтезу экстрацеллюлярного матрикса, проявляя тем самым профибротические свойства. Образуясь в основном в тканях, а не в циркуляции, ангиотензин II способствует формированию почечного и сердечного фиброза. Вторым эффектором данной системы является альдостерон. Он выполняет не только функции регулятора транспорта ионов, но и играет большую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, связываясь с минералокортикоидными рецепторами головного мозга, миокарда и сосудов. В настоящее время все больше внимания привлекают исследования полиморфных маркеров генов, кодирующих компоненты гормональных систем, регулирующих артериальное давление и внутривисцеральную гемодинамику. Так, активно изучаются полиморфизм генов ангиотензиногена, АПФ, сосудистого рецептора AT II тип 1, синтазы альдостерона. Продукты экспрессии этих генов прямо или косвенно участвуют в развитии нефросклероза, а полиморфизм генетической информации не только определяет эффект от терапии препаратами, блокирующими РААС, но и обуславливает отсутствие единого подхода к лечению пациентов с почечной патологией. G. Cannella [8] с соавт. выявили роль полиморфизма гена АПФ в регрессе гипертрофии левого желудочка у пациентов с терминальной ХПН – так носители DD-генотипа имеют трудно корригируемую гипертрофию левого желудочка и более высокие концентрации АПФ (B.Rigat); хотя в литературе встречаются и противоположные сведения. Согласно C. Schanwell, II-генотип ассоциирован с хотя и менее выраженной, но значительно труднее регрессирующей гипертрофией левого желудочка [1]. Интенсивно изучается ассоциация аллеля D с первичными гломерулонефритами, для которых характерен нефротический синдром. Так, в группе наблюдаемых пациентов с болезнью минимальных изменений и фокально-сегментарным гломерулосклерозом было выявлено достовер-

ное увеличение частоты генотипа ДД, кроме этого, наблюдалась тенденция к началу заболеванию в более раннем возрасте, худший ответ на глюкокортикоидную терапию и более высокая частота развития терминальной стадии ХПН, в сравнении с фенотипами ДД и И.

Активно изучалась и изучается у пациентов с ХПН дисрегуляция суточного ритма артериального давления с отсутствием или недостаточным его снижением, вариабельность ритма. Нерешенным остается вопрос, возможна ли полная регрессия гипертрофии левого желудочка при длительной терапии, хотя появляющиеся данные указывают на то, что гипотензивная терапия не влечет за собой регресс уже сформированных изменений миокарда (Е. Paoletti и соавт.), более того, данные J. Huting, выявившие изменения межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка у нормотензивных пациентов, показывают, что артериальная гипертензия, являясь важнейшим, но далеко не единственным фактором, предопределяющим прогноз пациентов с хронической болезнью почек. С возрастом даже у здоровых лиц развивается концентрическое ремоделирование миокарда, что можно объяснить снижением эластичности артерий и повышением постнагрузки на левый желудочек (Жирнова О.А, Ткаченко С.Б, Берестень Н.Ф.). Значительные изменения архитектоники сосудистой стенки, выявляемые и в условиях эксперимента и у пациентов с ХПН (Levine B, Levy B.I. и соавт.), имеют в своей основе не только атеросклеротические, но и неатероматозное ремоделирование. Пол, возраст, артериальная гипертензия, нейрогуморальные нарушения, оксидативный стресс ведут в нарушении структуры сосудистой стенки и к уменьшению тканевой перфузии, с последующим запуском медиаторов фиброза.

Так, нефрогенная анемия участвует в формировании так называемого «порочного круга» – кардиоренально-анемического синдрома. При этом развивающаяся гипоксемия опосредованно через активацию симпатического отдела нервной системы ведет к увеличению частоты сердечных сокращений, ударного объема и снижению почечного кровотока, и, как следствие, активации РААС, с развитием в условиях гипоксии гипертрофии левого желудочка [7]. Так, по данным А. Levin, снижение гемоглобина на каждые 10 г/л повышает риск развития гипертрофии левого желудочка на 6 %, при терминальной стадии ХПН такое же снижение гемоглобина, согласно R. Foley, ассоциировалось с развитием дилатации левого желудочка и развитием *de novo* сердечной недостаточности. Исходя из этого, становится понятным показанный в ряде работ положительный эффект коррекции анемии на индекс массы миокарда левого желудочка, показатель, характеризующий наличие ремоделирования миокарда.

Развитие ХПН, начиная с ранних стадий, ведет к появлению вторичного гиперпаратиреоза [1]. Повышенная

концентрация паратгормона ведет к увеличению внутриклеточного кальция, росту частоты сердечных сокращений (Amann, Ritz), утолщению интимы коронарных сосудов, с последующим снижением перфузии ткани миокарда, запуску миокардиального фиброза (Барабанова Т.А., Пепчук Н.А., Amann, Torning, Nicbols). Согласно Tromso IV, паратгормон – независимый предиктор гипертрофии левого желудочка, при этом прогипертрофический и кальцифицирующий эффект его проявляется уже с уровня более 450 пг/мл. В свете полученных сведений активно изучается антагонистическое действие кальцитриола и витамина Д3. Так, в работах Mizzani, Ayus J.C. и соавт. продемонстрирован эффект внутривенного введения кальцитриола в виде регресса индекса массы миокарда левого желудочка, уменьшения концентрации ангиотензина II типа и предсердного натрийуретического пептида.

Литература

1. Барабанова, Т.А. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность / Т.А. Барабанова, Н.А. Пепчук // Нефрология. – 1998. – №2. – С. 88-94.
2. Грене, Г., Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 1: Определение, классификация, патофизиология, генетические формы / Г.И. Грене, Е. Кисс // Нефрология. – 2007. – №2. – С. 88-91.
3. Грене, Г. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 2: Болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит / Г.И. Грене, Е. Кисс // Нефрология. – 2007. – №4. – С. 88-94.
4. Грене, Г. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 3: Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, диабетическая нефропатия, амилоидоз, посттрансплантационная нефропатия / Г.И. Грене, Е.Кисс // Нефрология. – 2008. – №1. – С. 84-93.
5. Рязанов, А.С. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Вопросы патогенеза / А.С. Рязанов, М.Д. Смирнова, А.П. Юрнев // Тер. арх. – 2000. – № 2. – С. 66-70.
6. Смирнов, А.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов // Нефрология. – 2005. – № 3. – С. 7-15.
7. Шутов, А.М., Анемия и диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с диализной хронической почечной недостаточностью / А.М. Шутов, Е.С. Кондратьева // Нефрология и диализ. – 2001. – №4. – С. 422-426.
8. Cannella, G., Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients / G. Cannella, E. Paoletti // *Kidney Int.* – 2000. – №58. – P. 260.
9. Demuth, K. Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease / K. Demuth, J. Blacer // *Nephrol Dial Transplantant.* – 1998. – №13. – P. 375-383.
10. Zemin, C. Blocade of rennin-angiotensin and endothelin systems on progressive renal injure / C. Zemin, M.Cooper // *Hypertention.* – №4. – P. 561-568.

Поступила 13.06.2011