

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616-06+616.12-008.1+616.61

### Современное представление об участии метаболических нарушений в кардиоренальных взаимоотношениях

*А. О. Иванов, А. Н. Шишкин*

Санкт-Петербургский государственный университет,  
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

**Для цитирования:** *Иванов А. О., Шишкин А. Н.* Современное представление об участии метаболических нарушений в кардиоренальных взаимоотношениях // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. Т. 13. Вып. 3. С. 224–236. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.301>

В обзоре представлены последние данные об участии метаболических нарушений в кардиоренальных взаимоотношениях, современное понимание кардиоренального синдрома и его факторов риска, хорошо известных и малоизученных общих звеньев патогенеза почечных и сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание уделено таким факторам риска, как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, микроальбуминурия у пациентов с хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью. Определение ранних и достоверных предикторов кардиоренального синдрома среди метаболических нарушений крайне важно в связи с интенсивным ростом числа пациентов с данными нарушениями.

*Ключевые слова:* кардиоренальный синдром, метаболический синдром, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, микроальбуминурия.

### Введение

Начиная с середины XX в. в кардиологии уделяли достаточно много внимания участию почечной дисфункции в генезе гипертрофии левого желудочка и артериальной гипертензии (АГ), а также развитию «застойной почки» при сердечной недостаточности. Однако только на рубеже XX–XXI вв. стало очевидно, что даже

незначительное почечное повреждение, как острое, так и хроническое, также ассоциируется с высокой кардиоваскулярной летальностью. Современная кардиология и нефрология тесно интегрированы между собой по вопросам, связанным с общими факторами риска заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы, универсальными патогенетическими механизмами, взаимоотягощающим прогнозом и взаимосвязанной терапевтической стратегией нефро- и кардиопротекции. С увеличением средней продолжительности жизни и совершенствованием диагностики во всем мире наблюдается устойчивая тенденция роста численности пациентов с коморбидными кардиоваскулярными и ренальными поражениями [1; 2].

Двусторонние взаимоотношения сердца и почек, при которых патофизиологическое нарушение в одном из них может приводить к дисфункции другого, определено понятием «кардиоренальный синдром» — КРС [3]. Тесные отношения заболеваний и факторов риска действуют в обоих направлениях и придают всей кардиоренальной системе устойчивость. В связи со сложностью определения первопричины КРС некоторые авторы рассматривают кардиоренальные взаимоотношения как кардиоренальный континуум [4]. Большинство врачей рассматривают КРС согласно представленной на конференции *ADQI* в Венеции в 2008 г. С. Ronco оригинальной классификации, в которой выделены пять его типов [5]:

- 1) острый КРС — острое нарушение функции сердца, ведущее к дисфункции почек, например острый коронарный синдром, вызвавший острую сердечную недостаточность и затем дисфункцию почек;
- 2) хронический КРС — хроническое нарушение функции сердца, ведущее к дисфункции почек, например хроническая (застойная) сердечная недостаточность (ХСН), ведущая к повреждению и дисфункции почек;
- 3) острый ренокардиальный синдром — острое нарушение функции почек, ведущее к дисфункции сердца, например острая ишемия почек и острый гломерулонефрит, острая почечная недостаточность, ведущая к уремической кардиомиопатии;
- 4) хронический ренокардиальный синдром — хроническое нарушение функции почек, ведущее к дисфункции сердца, например хроническое поражение гломерул и интерстициальной ткани почек с вторично возникшей левожелудочковой гипертрофией и диастолической сердечной недостаточностью;
- 5) вторичный КРС — системные заболевания, приводящие к дисфункции сердца или почек с вторично возникшими поражениями почек или сердца соответственно.

Второй и четвертый типы КРС являются хроническими и имеют тенденцию к скрытому течению, в связи с чем дают большое количество осложнений и к моменту выявления могут иметь уже необратимые изменения. Основным фактором скрытого течения является гиподиагностика и малое количество изученных специфических маркеров. Хронические заболевания почек и хронические заболевания сердечно-сосудистой системы входят в список самых распространенных хронических заболеваний в мире как по заболеваемости, так и по количеству осложнений.

## Метаболические нарушения

Изучение множества общих причин развития сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек позволило выделить целую группу факторов риска, преобладающая часть которых входит в понятие «метаболический синдром». Понятие метаболического синдрома на данный момент признается не всеми авторами [6]. Метаболические нарушения имеют значимое влияние в кардиоренальных взаимоотношениях, как в провоцировании, так и в прогрессировании течения заболеваний [7–9]. Актуальность изучения проблемы метаболических нарушений и связанных с ними заболеваний в современной медицине объясняется прежде всего большим медико-социальным значением. По мере увеличения потребления людьми высокоуглеводной пищи увеличивается доля страдающих абдоминальным ожирением и связанных с ним метаболических нарушений. Согласно Российскому статистическому ежегоднику, за последние 10 лет в Российской Федерации количество таких пациентов выросло почти в 1,5 раза [10; 11]. Метаболические нарушения играют существенную роль в ускорении развития и прогрессирования сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, связанных с атеросклерозом и сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а также повышают частоту коронарных событий, почечной недостаточности и смерти [6; 12].

## Роль артериальной гипертензии в кардиоренальном синдроме

Риск развития АГ пропорционален увеличению избыточной массы тела. Фремингемским исследованием сердца, которое длится уже более 65 лет, было доказано, что у мужчин систолическое давление повышается в среднем на 4,4 мм рт. ст., у женщин — на 4,2 мм рт. ст. на каждые 4,5 кг превышения нормальной массы тела. Метаболические нарушения, действуя прогипертензивно и атерогенно, приводят к структурным и функциональным изменениям миокарда, возникновению и прогрессированию АГ, а также к высокому риску развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН. Все больше исследований свидетельствуют, что нормализация артериального давления (АД) не всегда приводит к снижению уровня сердечно-сосудистых и метаболических нарушений [13]. Помимо гемодинамических механизмов важную роль в прогрессировании как АГ, так и ХСН играет хроническая гиперактивация нейрогормональных систем, которая является не только связующим звеном в патогенезе обоих заболеваний, но и главной составляющей процессов ремоделирования [14]. В связи с этим поиск оптимальных путей коррекции ХСН, АГ и метаболических нарушений остается весьма актуальным.

АГ — давно известная и частая причина развития хронической болезни почек (ХБП). По данным исследования *PIUMA*, даже при неосложненном течении гипертензии умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ведет к увеличению риска кардиальной смерти в два раза. Г. П. Арутюнов с соавт. (2008) показали, что при АГ в петлях клубочка за счет спазма афферентной артерии происходит снижение кровотока-плазмотока и уменьшение гидростатического давления, что, в свою очередь, приводит к увеличению онкотического давления и снижению СКФ. Общий кровоток уменьшается значительно больше, чем СКФ. Ухудшение функции почек приводит к прогрессированию артериальной гипертензии, что осо-

бенно ярко проявляется в случаях коморбидности АГ и заболевания почек, таких как пиелонефрит или гломерулонефрит. К примеру, в 63 % случаев хронического пиелонефрита наблюдается АГ [15].

## Роль микроальбуминурии

Риск развития микроальбуминурии (МАУ) у больного с АД 130–139/85–89 мм рт. ст. более чем в два раза выше по сравнению с пациентом с более низким показателем давления. Микроальбуминурия, как следствие повышенной потери альбумина из плазмы крови через эндотелий, определяется как маркер развития системной эндотелиальной дисфункции [16]. Определение альбумина в моче дешевле, чем подсчет соотношения альбумин/креатинин, однако при этом часто бывают ложноположительные и ложноотрицательные результаты, зависящие от концентрации растворенных веществ в моче (например, могут быть ложноотрицательные результаты при повышенной гидратации и ложноположительные при обезвоживании).

Выявление МАУ может использоваться как для скрининга и диагностики диабетической нефропатии, так и в качестве маркера ранних стадий заболеваний почек, являясь предиктором развития ИБС и повышения риска смерти. МАУ обычно рассматривается в качестве маркера повреждения органов, отражающих степень сердечно-сосудистых повреждений, вызванных гипертонической болезнью или сахарным диабетом, и также является независимым фактором риска сердечно-сосудистой и общей смертности у этих пациентов. Механизмы, лежащие в основе этих связей, недостаточно известны, но, как полагают, — это отражение эндотелиальной дисфункции, капиллярных повреждений и воспалительных процессов. В свою очередь, эндотелиальная дисфункция характерна для ранних стадий развития атеросклероза и непосредственно связана с повышением риска сердечно-сосудистых нарушений. Отсюда вытекает предположение, что МАУ указывает на течение атеросклеротического процесса [17].

Распространенность МАУ среди населения с метаболическими нарушениями высока. Согласно проведенным исследованиям Hyun-Ok Lee и соавт. (2015), распространенность МАУ вкупе с метаболическим синдромом составляет 11 % у мужчин и 14,4 % у женщин, в то время как без метаболического синдрома — 3,1 % у мужчин и 6,7 % у женщин. Все компоненты метаболического синдрома тесно связаны со значительным увеличением риска микроальбуминурии и имеют сильнейшую ассоциацию с повышенным АД. Это наблюдается в равной степени у обоих полов [18]. Риск развития МАУ зависит от количества метаболических нарушений и их комбинаций. Несмотря на большое количество исследований в данной сфере, степень влияния каждого из них и их сочетаний на общий риск возникновения МАУ не выявлена.

Одними из распространенных факторов, приводящих к МАУ, являются курение и злоупотребление алкоголем. По исследованию Ravjit Kaur Sabharwal (2008), распространенность микроальбуминурии у некурящих и не принимающих алкоголь лиц с АГ составила 20 %, в то время как у пациентов, злоупотребляющих алкоголем — 35 %, курящих — 42 %, курящих и злоупотребляющих алкоголем — 41 % [19]. Эти неблагоприятные факторы, составляющие часть образа жизни, удваивают

вероятность возникновения МАУ и, как следствие, развития сердечно-сосудистой и почечной патологии. Высокая распространенность микроальбуминурии и ценность ее в качестве раннего маркера требуют разработки программ скрининга. Необходимо также информирование пациентов о факторах риска, которые они могут самостоятельно исключить.

## **Роль хронической болезни почек в кардиоренальном синдроме у пациентов с метаболическими нарушениями**

Микроальбуминурия является предиктором ХБП, представляющей серьезную проблему общественного здравоохранения, которую выявляют более чем у 10 % от общей численности населения во многих странах мира [20]. При этом наблюдают рост заболеваемости ХБП, а также связанной с ней высокой кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. ХБП является первопричиной развития КРС 4-го типа. Длительное течение недиагностированной ХБП приводит к необходимости диализа, что, в свою очередь, увеличивает риск кардиоваскулярной смертности в 10–30 раз по сравнению с общей популяцией. Наличие таких нарушений обмена, как гиперурикемия, гипергликемия и дислипидемия, может значительно ускорить развитие ХБП [21].

Согласно регистра Европейской ассоциации диализа и трансплантации, гипертензивный нефросклероз как первопричина терминальной хронической почечной недостаточности вызывает необходимость заместительной терапии у 17 % пациентов, по европейским данным, а по данным из США — у 27,9 %. Это значительно усугубляет течение заболевания и увеличивает объем необходимой медицинской помощи [22; 23]. По данным статистики сердечно-сосудистые заболевания очень часто не были диагностированы у пациентов с ХБП. Больные в большинстве случаев не придерживались полноценной терапии или самостоятельно ее отменяли [24].

Пациенты с ХБП имеют бóльший риск сосудистых событий и смерти, чем прогрессирования почечной болезни до терминальной стадии [25; 26]. На данный момент известно несколько специфических факторов кардиоваскулярных заболеваний, лежащих в основе осложнений в популяции пациентов с ХБП: анемия, гипертония и аномальный кальций-фосфорный гомеостаз. Несмотря на то, что факторы риска известны и находятся под контролем, сосудистая смерть при наличии почечной патологии по-прежнему высока. Это говорит о том, что есть еще невыявленные звенья патогенеза [27]. Метаанализ одиннадцати исследований [28–38], включающих 30 146 пациентов, привел к выводу, что метаболический синдром был связан с развитием 3-й стадии хронической почечной недостаточности (расчетная СКФ < 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, с коэффициентом соотношения 1,55 (95 % доверительный интервал: 1,34–1,80). Несмотря на большое количество ассоциативных исследований метаболического синдрома и хронической почечной недостаточности, причинно-следственная связь остается недоказанной [7].

Время появления обоих заболеваний трудно определить в связи с тем, что отдельные компоненты метаболического синдрома склонны к изменениям и чувствительны к разным факторам, таким как образ жизни пациентов, действие лекарств, или возникновение других острых заболеваний. Вполне возможно, что у некоторой доли испытуемых из проведенных исследований изменялось количество обменных

нарушений, меняя статус метаболического синдрома в течение периода наблюдения [39]. Многие метаболические нарушения, такие как сахарный диабет и ожирение, уже признаны в качестве провоцирующих и усугубляющих течение факторов как сердечно-сосудистых, так и почечных заболеваний, но остается еще множество метаболических нарушений, участие которых в патогенезе ХБП при кардиоренальном синдроме мало изучено.

### **Связь сердечной недостаточности и метаболических нарушений у пациентов с ХБП**

По данным мировой статистики, прослеживается связь между метаболическим синдромом, повышением риска развития сердечной недостаточности [40] и увеличением смертности [41]. Согласно исследованию Hyun Ju Yoon, терапия, используемая при лечении сердечной недостаточности, может повлиять на чувствительность к инсулину, а лечение компонентов метаболического синдрома может влиять на течение сердечной недостаточности [42]. Многие компоненты метаболического синдрома могут привести к сердечной недостаточности из-за резистентности к инсулину, ожирения, процессов воспаления и накопления жидкости. Избыток жидкости в организме перегружает сердце, что, в свою очередь, влечет развитие сердечной недостаточности. Очевидно, что почки являются ключевым органом в этом процессе, так как они отвечают за экскрецию воды и натрия. В ряде исследований показано, что уже на ранней стадии сердечной недостаточности было замечено снижение выведения почками натрия, приводящее к накоплению жидкости [43; 44]. Когда пациенты обращаются к врачу с уже декомпенсированной сердечной недостаточностью, биомаркеры почечной дисфункции являются одними из самых сильных предсказателей смерти [45].

Дальнейшее прогрессирование болезни часто осложняется тем, что лечение застойной сердечной недостаточности ограничено дальнейшим снижением функции почек, что приводит к замыканию порочного круга кардиоренальных взаимоотношений [46]. ХБП при сердечной недостаточности является клиническим проявлением хронического кардиоренального синдрома 2-го типа, который, в свою очередь, ведет к нарушению функции сердца, повреждению сосудов и повышает риск общей и сердечно-сосудистой смерти. Распространенность ХБП у пациентов с ХСН, по данным различных исследований, составляет 25–60%. В популяции пациентов с ХБП сердечная недостаточность — самое частое клиническое проявление сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как гипертрофия левого желудочка есть предиктор кардиоваскулярной смерти [47].

Эпидемиологические исследования показали, что уже умеренно сниженная функция почек является независимым фактором риска для сердечной недостаточности. Примерно  $\frac{1}{3}$  пациентов, получающих диализ, страдает от СН [48]. Ее распространенность оценивают в 1–2% в индустриальных странах в общей популяции, 6–10% — среди лиц в возрасте  $\geq 65$  без ХБП и 40–54% — в возрасте  $\geq 65$ , которые имеют ХБП [49]. У пациентов, страдающих СН, с вероятностью 45–63,6% возникает нарушение функций почек [50]. Если рассматривать развитие СН у пациентов с ХБП, получится примерно 50%, так же как и развитие ХБП у пациентов с СН, что является наглядным примером наличия общих патогенетических меха-



низмов. Сердечная недостаточность и инфаркт миокарда — это самые распространенные причины сердечной смерти в мире. Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной примерно половины всех случаев смерти у пациентов с почечной недостаточностью [USRDS, 2012].

Метаболические нарушения могут не только ухудшить течение, но и спровоцировать обострение ХСН и ХБП, резко ухудшив прогноз. Например, сейчас уже доказано, что снижение СКФ наблюдается у 30–40 % пациентов с острым коронарным синдромом и у 70 % с острой сердечной недостаточностью [51]. По данным популяционных исследований, смертность от инфаркта миокарда составляет 2 % у лиц с сохранной функцией почек, 6 % — с легкой, 14 % — с умеренной и 30 % — с терминальной почечной недостаточностью. При дисфункции почек у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST* летальность соответствует 22 %, с подъемом сегмента *ST* — 55 %, то есть почти в 3 раза выше, чем при инфаркте миокарда без ХБП [52].

## Заключение

Несмотря на большой прогресс в понимании и терапии сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек, развитие одного из заболеваний в КРС неизбежно, делая этот синдром бременем для глобального здравоохранения. Большинство пациентов с выраженным заболеванием почек специально были исключены из превалярующего большинства клинических испытаний кардиоваскулярных вмешательств, хотя кардиоваскулярная смертность преимущественна у пациентов с КРС, независимо от первичного пораженного органа [27].

Рассмотрев общие причины, провоцирующие и ухудшающие течение заболеваний как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и со стороны почек, можно выявить присутствие большого количества факторов, относящихся к метаболическим нарушениям. Этот факт подчеркивает значимость участия метаболических нарушений как причин, приводящих к развитию и усугублению течения КРС всех типов. Выявление таких факторов очень важно в связи с тем, что хронические типы КРС протекают в большинстве случаев латентно и диагностируются со значительной задержкой. Ко времени выявления первых симптомов КРС часто требуется уже стационарное лечение и назначения более сложной комплексной терапии. Наличие одного или нескольких осложнений сильно ограничивает использование препаратов, что приводит к увеличению продолжительности нахождения пациентов в стационаре и назначению высоких доз большего количества препаратов. Большой процент неблагоприятных исходов и инвалидизаций приводит не только к лишению пациента трудоспособности, но и, как следствие, к значительным финансовым затратам государства. Социальные проблемы и увеличение расходов, связанных с реабилитацией пациентов с сочетанной кардиоренальной патологией и метаболическими нарушениями, подчеркивают актуальность и необходимость изучения данных состояний при различных условиях. Уточнение роли метаболических нарушений имеет особо важное клиническое значение, так как метаболические нарушения являются обратимыми, и при соответствующей их коррекции можно добиться уменьшения или исчезновения основных симптомов кардиоренальных нарушений [53; 1].

Несмотря на большое количество работ по изучению кардиоренальных взаимоотношений при метаболических расстройствах, до сих пор остается много вопросов дискуссионного характера.

## Литература

1. *Искендеров Б. Г., Сисина О. Н.* Острое повреждение почек и его прогностическое значение у больных с метаболическим синдромом и сохранной клубочковой фильтрацией, подвергшихся аортокоронарному шунтированию // Клиническая нефрология. 2015. № 1. С. 8–12.
2. *Гарсиа-Донауре Ж. А., Руилоне Л. М.* Кардиоваскулярноренальные связи в кардиоренальном континууме // Нефрология. 2013. Т. 17, № 1. С. 11–19.
3. *Мухин Н. А., Моисеев В. С.* Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вест. РАМН. 2003. № 11. С. 50–55.
4. *Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г.* Кардиоренальный континуум: Патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005. Т. 9, № 3. С. 7–15.
5. *Ronco C., McCullough P., Anker S.* Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // Eur. Heart J. 2010. № 31. P. 703–711.
6. *Шишкин А. Н.* Ожирение. Метаболический синдром. На пороге эпидемии // Труды Всероссийской научно-практической конференции. «Здоровье — основа человеческого потенциала — проблемы и пути их решения». 2011. Т. 6, № 1. С. 53–54.
7. *Савельева С. А., Крячкова А. А., Кутырина И. М., Шестакова М. В.* Кардиоренальные взаимоотношения у больных СД 2 типа и ожирением. // Клини. нефрол. 2011. № 5. С. 36–40.
8. *Thomas G., Sehgal A. R., Kashyap S. R.* Metabolic Syndrome and Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011. Vol. 165. N 6 (10). P. 2364–2373.
9. *Heck P. M., Dutka D. P. et al.* Insulin resistance and heart failure // Curr. Heart Fail. Rep. 2009. N 6. P. 89–94.
10. *Федеральная служба государственной статистики.* Российский статистический ежегодник 2015. URL: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b15\\_13/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b15_13/Main.htm). (дата обращения: 21.02.2016).
11. *Дорошевич В. И., Ширко Д. И.* Статус питания и состояние здоровья молодых мужчин // Труды всероссийской научно-практической конференции. «Здоровье — основа человеческого потенциала — проблемы и пути их решения». 2013. Т. 8, № 1. С. 372–373.
12. *Uchida Y. et al.* Impact of Metabolic Syndrome on Various Aspects of Microcirculation and Major Adverse Cardiac Events in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // Circ. J. 2012. N 76. P. 1972–1979.
13. *Маколкин В. И.* Необходимость гликемического контроля при лечении метаболического синдрома // Consilium medicum. 2007. Т. 9, № 5. С. 58–62.
14. *Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т.* Хроническая сердечная недостаточность // Гэотар-Медиа. 2006. С. 87–93.
15. *Арутюнов Г. П.* Патофизиологические процессы в почках у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердеч. недостаточность. 2008. Т. 5, № 9. С. 234–250.
16. *Weyer C., Yudkin J. S., Stehouwer C. D. et al.* Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians // Atherosclerosis. 2002. № 161. P. 233–242.
17. *Fang Xia, Guanghua Liu, Yifu Shi, Yan Zhang.* Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies // Int. J. of Clin. and Exper. Med. 2015. N 8 (1). P. 1–9.
18. *Hyun-Ok Lee.* Association between Metabolic Syndrome and Microalbuminuria in Korean Adults, Korean. // J. Fam. Med. 2015. Mar. № 36 (2). P. 60–71.
19. *Ravjit Kaur Sabharwal, Parduman Singh, corresponding author M. M. Arora, B. L. Somani, Vivek Ambade* // Indian J. Clin. Biochem. 2008. Jan. N 23 (1). P. 71–75.
20. *Eckardt K. U., Coresh J., Devuyst O., Johnson R. J., Kottgen A., Levey A. S. et al.* Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden // Lancet. 2013. N 382. P. 158–169.
21. *Despres J.-P.* Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk // Eur. Heart. J. 2006. N. 8 (suppl. B). P. B4–B1.
22. ERA-EDTA Registry // ERA-EDTA Registry Annual Report, 2008.
23. U.S. Renal Data System // USRDS. 2010 Annual Data Report. 2010.



24. Gansevoort R.T, Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R., Jafar T.H., Heerspink H.J., Mann J.F. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention // *Lancet*. 2013. N 382. P.339–352.
25. De Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL // *Kidney Int*. 2004. N 65. P.2309–2320.
26. Gnanasekaran I., Kim S., Dimitrov V., Soni A. SHAPE-UP — A management program for Chronic Kidney Disease // *Dialysis Transplantation*. 2006. May. P.294–302.
27. Suree Lekawanvijit, Henry Krum. Cardiorenal syndrome: acute kidney injury secondary to cardiovascular disease and role of protein-bound uraemic toxins // *The J. of Physiology*. 2014. N 592 (18). P.3969–3983.
28. Lucove J., Vupputuri S., Heiss G., North K., Russell M. Metabolic syndrome and the development of CKD in American Indians: the Strong Heart Study // *Amer. J. Kidney Dis*. 2008. N 51. P.21–28.
29. Kitiyakara C., Yamwong S., Cheepudomwit S., Domrongkitchaiporn S., Unkurapinun N., Pakpeankitvatana V., Sritara P. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort // *Kidney Int*. 2007. N 71. P.693–700.
30. Kurella M., Lo J.C., Chertow G.M. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults // *J. Amer. Soc. Nephrol*. 2005. N 16. P.2134–2140.
31. Bonnet F., Marre M., Halimi J.M., Stengel B., Lange C., Laville M., Tichet J., Balkau B. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study // *J. Hypertens*. 2006. N 24. P.1157–1163.
32. Tozawa M., Iseki C., Tokashiki K., Chinen S., Kohagura K., Kinjo K., Takishita S., Iseki K. Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults // *Hypertens Res*. 2007. N 30. P.937–943.
33. Luk A.O., So W.Y., Ma R.C., Kong A.P., Ozaki R., Ng V.S., Yu L.W., Lau W.W., Yang X., Chow F.C. et al. Metabolic syndrome predicts new onset of chronic kidney disease in 5,829 patients with type 2 diabetes: a 5-year prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry // *Diabetes Care*. 2008. N 31. P.2357–2361.
34. Ninomiya T., Kiyohara Y., Kubo M., Yonemoto K., Tanizaki Y., Doi Y., Hirakata H., Iida M. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study // *Amer. J. Kidney Dis*. 2006. N 48. P.383–391.
35. Rashidi A., Ghanbarian A., Azizi F. Are patients who have metabolic syndrome without diabetes at risk for developing chronic kidney disease? Evidence based on data from a large cohort screening population // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol*. 2007. N 2. P.976–983.
36. Sun F., Tao Q., Zhan S. Metabolic syndrome and the development of chronic kidney disease among 118 924 non-diabetic Taiwanese in a retrospective cohort // *Nephrology (Carlton)*. 2010. N 15. P.84–92.
37. Ryu S., Chang Y., Woo H.Y., Lee K.B., Kim S.G., Kim D.I., Kim W.S., Suh B.S., Jeong C., Yoon K. Time-dependent association between metabolic syndrome and risk of CKD in Korean men without hypertension or diabetes // *Amer. J. Kidney Dis*. 2009. N 53. P.59–69.
38. Watanabe H., Obata H., Watanabe T., Sasaki S., Nagai K., Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of chronic kidney disease: the Niigata preventive medicine study // *Diabetes Metab Res Rev*. 2010. N 26. P.26–32.
39. Ramesh Prasad G.V. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions // *World J. Nephrol. Canada*. 2014. Nov. N 3(4). P.210–219.
40. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment // Steering Committee of the WHO Western Pacific Region, IASO & IOTF. Australia. 2000.
41. Tamariz L., Hassan B., Palacio A., Arcement L., Horswell R., Hebert K. Metabolic syndrome increases mortality in heart failure // *Clin Cardiol*. 2009. N 32. P.327–331.
42. Hyun Ju Yoon, Youngkeun Ahn et al. The Prognostic Implication of Metabolic Syndrome in Patients with Heart Failure // *Korean Circ. J*. 2013 Feb. N 43 (2). P.87–92.
43. McKie P.M., Schirger J.A., Costello-Boerrigter L.C., Benike S.L., Harstad L.K., Bailey K.R. et al. Impaired natriuretic and renal endocrine response to acute volume expansion in pre-clinical systolic and diastolic dysfunction // *J. Amer. Coll Cardiol*. 2011. N 58. P.2095–2103.
44. Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P., Grieten L., Swennen Q., Tang W.H. et al. The kidney in congestive heart failure: are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly? // *Eur. J. Heart Fail*. 2014. N 16. P.133–142.
45. Fonarow G.C., Adams K.F., Jr, Abraham W.T., Yancy C.W., Boscardin W.J. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis // *JAMA*. 2005. N 293. P.572–580.

46. *Frederik Hendrik Verbrugge, Lars Grieten and Wilfried Mullensa.* Management of the Cardiorenal Syndrome in Decompensated Heart Failure // *Cardiorenal. Med.* 2014. Dec. N 4 (3–4). P. 176–188.
47. *Herzog C. A., Asinger R. W., Berger A. K., Charytan D. M., Diez J., Hart R. G.* et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* 2011. N 80. P. 572–586.
48. *Ahmed M. S., Wong C. F., Pai P.* Cardiorenal syndrome — a new classification and current evidence on its management // *Clin Nephrol.* 2010. Oct. N 74(4). P. 245–57.
49. *Foley R. N., Murray A. M., Li S., Herzog C. A., McBean A. M., Eggers P. W.* et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2005. N 16. P. 489–495.
50. *Ahmed A., Rich M. W., Sanders P. W.* et al. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study // *Amer. J. Cardiol.* 2007. N 99. P. 393–398.
51. *Насыбуллина А. А.* и соавт. Кардиоренальные взаимоотношения: эволюция взглядов // *Практическая медицина.* 2015. № 2. С. 46–49.
52. *Chertow G. M., Soroko S. H., Paganini E. P.* et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment // *Kidney Int.* 2006. N 70. P. 1120–1126.
53. *Клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом, утвержденные Министерством здравоохранения РФ 2013 г.* // Москва. 2013. URL: [http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav\\_18042014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii\\_Metabolicheskij\\_sindrom.pdf](http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf) (дата обращения: 21.02.2016).

Статья поступила в редакцию 6 марта 2018 г.

Статья рекомендована в печать 5 июня 2018 г.

Контактная информация:

*Антон Олегович Иванов* — аспирант; [lcmedvip@gmail.com](mailto:lcmedvip@gmail.com)

*Александр Николаевич Шишкин* — д-р мед. наук, проф.; [alexshiskin@bk.ru](mailto:alexshiskin@bk.ru)

## **The latest ideas on the involvement of metabolic disorders in cardio-renal interrelation**

*A. O. Ivanov, A. N. Shishkin*

St. Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

**For citation:** Ivanov A. O., Shishkin A. N. The latest ideas on the involvement of metabolic disorders in cardio-renal interrelation. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 3, pp. 224–236. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.301> (In Russian)

This review article contains the latest ideas on the involvement of metabolic disorders in cardio-renal interrelation, the modern concept of a cardio-renal syndrome and its risk factors. Review of well-known and little-known elements and links of the pathogenesis of renal and cardiovascular diseases. Special attention is given to such risk factors as obesity, dyslipidemia, hypertension, microalbuminuria among patients with chronic kidney and heart diseases. Determining early and reliable predictors of the cardio-renal syndrome among metabolic disorders are extremely important due to an intensive growth of a number of patients with this kind of disorders.

*Keywords:* cardio-renal syndrome, metabolic syndrome, arterial hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease, microalbuminuria.

## References

1. Iskenderov B.G., Sisina O.N. Ostroe povrezhdenie pochek i ego prognosticheskoe znachenie u bol'nykh s metabolicheskim sindromom i sokhrannoi klubochkovoii fil'tratsiei, podvergshikhsia aortokoronarnomu shuntirovaniu [Acute kidney injury and its prognostic value for patients with metabolic syndrome and intact glomerular filtration who underwent coronary artery bypass grafting]. *Klinicheskaia nefrologiia* [Clinical nephrology], 2015, no. 1, pp. 8–12. (In Russian)
2. Garc'ia-Donaire Josè, Ruilope L. M. Kardiovaskuliarnorenal'nye sviazi v kardiorenal'nom kontinuumе [Cardiovascular and renal links along the cardiorenal continuum]. *Nefrologiia* [Nephrology], 2013, vol. 17, no. 1, pp. 11–19. (In Russian)
3. Muhin N. A., Moiseev V. S. Kardiorenal'nye sootnosheniia i risk serdechno-sosudistykh zabolevanii [Cardio-renal ratios and risk of cardiovascular diseases]. *West RAMS*, 2003, no. 11, pp. 50–55.
4. Smirnov A. V., Dobronravov V. A., Kayukov I. G. Kardiorenal'nyi kontinuum: Patogeneticheskie osnovy preventivnoi nefrologii [Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology]. *Nefrologiia* [Nephrology], 2005, vol. 9, no. 3, pp. 7–15. (In Russian)
5. Ronco C., McCullough P., Anker S. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*, 2010, no. 31, pp. 703–711.
6. Shishkin A. N. Obesity. Metabolicheskii sindrom. Na poroge epidemii [Metabolic syndrome. On epidemic threshold]. *Trudy vs Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala — problemy i puti ikh resheniia* [Health — the basis of human potential: problems and ways of their decision], 2011, no. 1, vol. 6, pp. 53–54. (In Russian)
7. Kryachkova A. A., Savelyeva S. A., Shestakova M. V., Kutiryina I. M. Kardiorenal'nye vzaimootnosheniia u bol'nykh SD 2 tipa i ozhireniem [Cardiorenal relationship at sick SD 2 types and obesity]. *Klin. Nefrol.* [Clinical nephrology], 2011, no. 5, pp. 36–40. (In Russian)
8. Thomas G. Metabolic Syndrome and Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / G. Thomas, A. R. Sehgal, S. R. Kashyap. *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.*, 2011, vol. 165, no. 6(10), pp. 2364–2373.
9. Heck P. M., Dutka D. P. et al. Insulin resistance and heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2009, no. 6, pp. 89–94.
10. Federal State Statistics Service. Russian statistical 2015. Available at: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b15\\_13/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b15_13/Main.htm) (accessed: 21.02.2016).
11. Doroshevich V. I., Shirko D. I. Status pitaniia i sostoianie zdorov'ia molodykh muzhchin [Nutritional status and health of young men]. *Trudy vs Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala — problemy i puti ikh resheniia* [Health — the basis of human potential: problems and ways of their decision], 2013, no. 1, vol. 8, pp. 372–373. (In Russian)
12. Uchida Y. et al. Impact of Metabolic Syndrome on Various Aspects of Microcirculation and Major Adverse Cardiac Events in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circ. J.* 2012, no. 76, pp. 1972–1979.
13. Makolkin V. I. Neobkhodimost' glikemicheskogo kontroliia pri lechenii metabolicheskogo sindroma [Need of glycemic control at treatment of a metabolic syndrome]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2007, vol. 9, no. 5, pp. 58–62. (In Russian)
14. Belenkov U. N., Mareev V. U., Agreev F. T. Khronicheskaiia serdechnaia nedostatochnost' [Chronic heart failure]. *Geotar Media*, 2006, pp. 87–93. (In Russian)
15. Agrutunov G. P. Patofiziologicheskie protsessy v pochkakh u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu [Pathophysiological processes in kidneys at patients with chronic heart failure]. *Zhurn. serdech. nedostatochnost'* [Heart failure J.], 2008, no. 9, vol. 5, pp. 234–250. (In Russian)
16. Weyer C., Yudkin J. S., Stehouwer C. D. et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis*, 2002, no. 161, pp. 233–242.
17. Fang Xia, Guanghua Liu, Yifu Shi, and Yan Zhang. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Clin. and Exper. Med.*, 2015, no. 8 (1), pp. 1–9.
18. Hyun-Ok Lee, Association between Metabolic Syndrome and Microalbuminuria in Korean Adults, *Korean. J. Fam. Med.*, 2015, Mar., no. 36 (2), pp. 60–71.
19. Ravjit Kaur Sabharwal, Parduman Singh, corresponding author M. M. Arora, B. L. Somani, and Vivek Ambade. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2008, Jan., no. 23 (1), pp. 71–75.
20. Eckardt K. U., Coresh J., Devuyst O., Johnson R. J., Kottgen A., Levey A. S., et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*, 2013, no. 382, pp. 158–169.

21. Despres J.-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur. Heart J.*, 2006, no. 8 (suppl. B), pp. B4–B1.
22. ERA-EDTA Registry. *ERA-EDTA Registry Annual Report*. 2008.
23. U.S. Renal Data System. *USRDS 2010 Annual Data Report*. 2010.
24. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R., Jafar T.H., Heerspink H.J., Mann J.F. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 2013, no. 382, pp. 339–352.
25. De Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.*, 2004, no. 65, pp. 2309–2320.
26. Gnanasekaran I., Kim S., Dimitrov V., Soni A. SHAPE-UP — A management program for Chronic Kidney Disease. *Dialysis Transplantation*, 2006, May, pp. 294–302.
27. Suree Lekawanvijit and Henry Krum. Cardiorenal syndrome: acute kidney injury secondary to cardiovascular disease and role of protein-bound uraemic toxins. *The J. of Physiology*, 2014, no. 592 (18), pp. 3969–3983
28. Lucove J., Vupputuri S., Heiss G., North K., Russell M. Metabolic syndrome and the development of CKD in American Indians: the Strong Heart Study. *Amer. J. Kidney Dis.*, 2008, no. 51, pp. 21–28.
29. Kitiyakara C., Yamwong S., Cheepudomwit S., Domrongkitchaiporn S., Unkurapinun N., Pakpeankitvatana V., Sritara P. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort. *Kidney Int.*, 2007, no. 71, pp. 693–700.
30. Kurella M., Lo J.C., Chertow G.M. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 2005, no. 16, pp. 2134–2140.
31. Bonnet F., Marre M., Halimi J.M., Stengel B., Lange C., Laville M., Tichet J., Balkau B. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study. *Hypertens*, 2006, no. 24, pp. 1157–1163.
32. Tozawa M., Iseki K., Tokashiki K., Chinen S., Kohagura K., Kinjo K., Takishita S., Iseki K. Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens. Res.*, 2007, no. 30, pp. 937–943.
33. Luk A.O., So W.Y., Ma R.C., Kong A.P., Ozaki R., Ng V.S., Yu L.W., Lau W.W., Yang X., Chow F.C., et al. Metabolic syndrome predicts new onset of chronic kidney disease in 5,829 patients with type 2 diabetes: a 5-year prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care*, 2008, no. 31, pp. 2357–2361.
34. Ninomiya T., Kiyohara Y., Kubo M., Yonemoto K., Tanizaki Y., Doi Y., Hirakata H., Iida M. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Amer. J. Kidney Dis.*, 2006, no. 48, pp. 383–391.
35. Rashidi A., Ghanbarian A., Azizi F. Are patients who have metabolic syndrome without diabetes at risk for developing chronic kidney disease? Evidence based on data from a large cohort screening population. *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.*, 2007, no. 2, pp. 976–983.
36. Sun F., Tao Q., Zhan S. Metabolic syndrome and the development of chronic kidney disease among 118 924 non-diabetic Taiwanese in a retrospective cohort. *Nephrology (Carlton)*, 2010, no. 15, pp. 84–92.
37. Ryu S., Chang Y., Woo H.Y., Lee K.B., Kim S.G., Kim D.I., Kim W.S., Suh B.S., Jeong C., Yoon K. Time-dependent association between metabolic syndrome and risk of CKD in Korean men without hypertension or diabetes. *Amer. J. Kidney Dis.*, 2009, no. 53, pp. 59–69.
38. Watanabe H., Obata H., Watanabe T., Sasaki S., Nagai K., Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of chronic kidney disease: the Niigata preventive medicine study. *Diabetes Metab Res Rev.*, 2010, no. 26, pp. 26–32.
39. Ramesh Prasad G.V. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions. *World J. Nephrol. Canada*, 2014, Nov., no. 3 (4), pp. 210–219.
40. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. *Steering Committee of the WHO Western Pacific Region, IASO & IOTF*. Australia. 2000.
41. Tamariz L., Hassan B., Palacio A., Arcement L., Horswell R., Hebert K. Metabolic syndrome increases mortality in heart failure. *Clin. Cardiol.*, 2009, no. 32, pp. 327–331.
42. Hyun Ju Yoon, M. D., Youngkeun Ahn, M. D. et al. The Prognostic Implication of Metabolic Syndrome in Patients with Heart Failure. *Korean Circ. J.*, 2013, Feb., no. 43 (2), pp. 87–92.
43. McKie P.M., Schirger J.A., Costello-Boerrigter L.C., Benike S.L., Harstad L.K., Bailey R., et al. Impaired natriuretic and renal endocrine response to acute volume expansion in pre-clinical systolic and diastolic dysfunction. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2011, no. 58, pp. 2095–2103.

44. Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P., Grieten L., Swennen Q., Tang W.H. et al. The kidney in congestive heart failure: are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly? *Eur. J. Heart Fail.*, 2014, no. 16, pp. 133–142.
45. Fonarow G.C., Adams K.F., Jr, Abraham W.T., Yancy C.W., Boscardin W.J. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*, 2005, no. 293, pp. 572–580.
46. Frederik Hendrik Verbrugge, Lars Grieten and Wilfried Mullensa. Management of the Cardiorenal Syndrome in Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med.*, 2014, Dec., no. 4 (3–4), pp. 176–188.
47. Herzog C. A., Asinger R. W., Berger A. K., Charytan D. M., Diez J., Hart R. G. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*, 2011, no. 80, pp. 572–586.
48. Ahmed M. S., Wong C. F., Pai P. Cardiorenal syndrome — a new classification and current evidence on its management. *Clin. Nephrol.*, 2010, Oct., no. 74 (4), pp. 245–57.
49. Foley R. N., Murray A. M., Li S., Herzog C. A., McBean A. M., Eggers P. W, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 2005, no. 16, pp. 489–495.
50. Ahmed A., Rich M. W., Sanders P. W. et al. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study. *Amer. J. Cardiol.*, 2007, no. 99, pp. 393–398.
51. Nasybullina A. A. et al. Kardiorenal'nye vzaimootnosheniia: evoliutsiia vzgliadov [Cardiorenal relationship: evolution of views]. *Prakticheskaiia meditsina [Pract. Med. J.]*, 2015, no. 2, pp. 46–49. (In Russian)
52. Chertow G. M., Soroko S. H., Paganini E. P. et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int.*, 2006, no. 70, pp. 1120–1126.
53. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s metabolicheskim sindromom utverzhennyye Ministerstvom zdravookhraneniia RF 2013g [Clinical recommendations about maintaining patients with a metabolic syndrome approved by the Ministry of Health of the Russian Federation 2013]*. Moscow. 2013. Available at: [http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav\\_18042014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii\\_Metabolicheskij\\_sindrom.pdf](http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf) (accessed: 21.02.2016). (In Russian)

Received: March 6, 2018.

Accepted: June 5, 2018.

#### Author's information:

Anton O. Ivanov — post doctoral student; [lcmedvip@gmail.com](mailto:lcmedvip@gmail.com)

Alexandr N. Shishkin — MD, Professor; [alexshishkin@bk.ru](mailto:alexshishkin@bk.ru)