ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра факультетской терапии

Допущен к защите

Заведующий кафедрой

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ д.м.н., проф. Шишкин Александр Николаевич

«11»мая 2016 г.

**Выпускная Квалификационная работа**

на тему:   
**Кардиоренальные взаимоотношения у больных с метаболическим синдромом**

Выполнил:

студент 601 группы

Лебедев Денис Андреевич

Научный руководитель:

д.м.н., проф.

Румянцев Александр Шаликович

Санкт-Петербург

2016 год

**Оглавление**

Перечень условных обозначений и символов 3

Введение 5

1. Обзор литературы 7

1.1. Определение и классификация МС 7

1.1.1. Эпидемиология МС 13

1.1.2. Патогенез МС 14

1.1.3. Ассоциация МС и ХБП 27

1.1.4. МС как причина ХБП 29

1.1.5. МС и прогрессирование ХБП 31

1.2. Роль сердечно – сосудистых заболеваний в прогрессировании ХБП, ассоциированной с МС 33

1.2.1. Патогенез дисфункции почек при СН 37

1.2.2. Влияние ХБП на повреждение сердца и сосудов 46

1.2.3. Клинический и инструментальный подходы в диагностике

КРС 49

1.2.4. Биомаркеры повреждения почек 50

1.2.5. Миокардиальные биомаркеры при ХБП 55

1.2.6. Основные возможности лечения КРС 2 типа 56

1.2.7. Кардиоренальный синдром: нерешенные вопросы 62

2. Материалы и методы 63

3. Результаты исследования 67

3.1. Сравнение группы контроля и группы пациентов с сочетанием МС и КРС 69

3.2. Сравнение группы КРС 2 типа и группы пациентов с сочетанием МС и КРС 76

3.3. Сравнение группы МС и группы пациентов с сочетанием

МС и КРС 80

3.4 . Анализ взаимосвязей кардиоренальных показателей 84

Заключение 87

Выводы 90

Список литературы 92

Приложение 108

**Перечень условных обозначений и символов**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензин - превращающий фермент

AT II - ангиотензин II

АФК – активные формы кислорода

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИАП -1 – ингибитор активатора плазминогена 1

иАПФ – ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-6 – интерлейкин – 6

ИЛ -18 – интерлейкин – 18

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

КДО – конечно – диастолический объем

КРС – кардиоренальный синдром

ЛЖ – левый желудочек

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МС – метаболический синдром

НАГ - N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза

НГН – нарушение гликемии натощак

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОИМ – инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОПП – острое почечное повреждение

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОХС – общий холестерин

РААС – ренин – ангиотензин – альдостероновая система

СВ – сердечный выброс

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СЖК – свободные жирные кислоты

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания

СНС – симпатическая нервная система

ТГ – триглицериды

тПН – терминальная почечная недостаточность

ФНОα – фактор некроза опухоли альфа

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭХО-КГ – эхокардиография

CРБ - С-реактивный белок

IUF – изолированная ультрафильтрация

KIM-1 - молекула почечного повреждения-1

NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

# Введение

Метаболический синдром, представляющий совокупность патологических явлений в виде инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, дислипидемии и ожирения, связан с повышенным риском развития сердечно – сосудистых заболеваний, сахарного диабета, неалкогольной болезни печени и имеет тесную взаимосвязь с хронической болезнью почек.

В последние годы, активно изучается группа клинических синдромов, известных как кардиоренальные синдромы, при которых имеет место, как дисфункция сердца, так и почек, связанные между собой причинно-следственной связью, с разной степенью интенсивности функциональных нарушений, которые могут варьировать от легкой дисфункции до тяжелых нарушений насосной функции сердца, а также функции почек. Изменения функции почек являются одним из наиболее распространенных проявлений различных заболеваний. Существует клиническая необходимость раннего вмешательства для предотвращения потенциально пагубных изменений почечной функции. К сожалению, процесс диагностики осложняется бессимптомным характером дисфункции почек в течение определенного времени и отсутствием ранних биомаркеров повреждения почек.

Существующие при метаболическом синдроме патофизиологические явления обладают непосредственным влиянием на почки и сердце, поэтому у таких пациентов требуется тщательный мониторинг состояния этих органов, поскольку развитие кардиоренального синдрома связано с негативными клиническими исходами, которые зачастую выражаются в сердечно – сосудистой смертности. Аспекты терапии пациентов, у которых развивается кардиоренальный синдром, по-прежнему, являются предметом дискуссий. Это связано не только с отсутствием крупных рандомизированных исследований, в которых бы изучались возможности лечения в этой группе пациентов, но и со сложностями, которые неизбежно возникают при ведении пациентов с одновременным поражением сердца и почек. Особенно, когда кардиоренальный синдром развивается на фоне коморбидной патологии.

В связи с этим, была поставлена следующая **цель работы:**

Выявить особенности кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с метаболическим синдромом.

Для выполнения данной цели были определены следующие **задачи:**

1. Обзор источников отечественной и зарубежной литературы по соответсвующей тематике
2. Анализ историй болезни обследуемых лиц
3. Сравнение различных показателей, имеющих значение для оценки сердечной и почечной функций, в исследуемых группах
4. Выявление значимых корреляций в кардиоренальной оси

# 

# 1. Обзор литературы

# 1.1. Определение и классификация МС

Метаболический синдром (МС) представляет собой симптомокомплекс, наличие которого в течение ближайших 5-10 лет увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа (СД 2) в 5 раз, инсульта – в 2-4 раза, острого инфаркта миокарда (ИМ) в 3-4 раза и сердечно-сосудистой смертности в 2 раза [71]. Кроме того, он рассматривается как один из важнейших факторов риска атеротромботических осложнений.

MC является одним из результатов урбанизации. Считается, что к 2025 г из 8 миллиардов землян более 60% будет проживать в городах. По данным переписи 2002 года, доля горожан в нашей стране составляет около 73 % от общей численности населения и к 2025 году увеличится до 76 %. К отрицательным сторонам урбанизации относят, в частности, загрязнение окружающей среды. Экологические проблемы городов связаны с чрезмерной концентрацией на сравнительно небольших территориях населения, транспорта и промышленных предприятий. Кроме того, высокий темп жизни горожан с одной стороны способствует популярности «фастфуда», с другой – малоподвижному образу жизни. В силу того, что процесс урбанизации и общественного развития значительно опережает процесс эволюции человека, адаптационные возможности его организма в современном городском пространстве ограничены. Следствием давления совокупности факторов городской среды на субъекта является состояние городского стресса – эмоционально-поведенческого комплекса, возникающего вследствие действия определенных факторов городского образа жизни, проявляющегося не только на когнитивном, но и физическом уровне.

Исторически начало изучения МС связывают с исследованием шведского врача E.Kylin, который в 1923 г опубликовал данные о взаимосвязи артериальной гипертензии, гипергликемии и подагры [78]. Позже в 1947, Vague описал, что висцеральное ожирение обычно связано с метаболическими нарушениями, имеющими место при ССЗ и СД 2 типа [119]. Вслед за этим, в 1965 году, Avogaro и Crepaldi представили доклад на ежегодном собрании Европейской ассоциации по изучению диабета [20], в котором снова описывали синдром, включающий артериальную гипертензию, гипергликемию и ожирение. Затем в 1988 Reaven [103] предложил концепцию инсулинорезистентности и термин «синдром X» для описания «кластера факторов риска диабета и сердечно-сосудистых зааболеваний». Однако, он не включал ожирение в определение синдрома. В 1989 году Kaplan [75] определил синдром как «смертельной квартет» – сочетание ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемии и артериальной гипертензии. Однако, в 1992 году, синдром был вновь определен как синдром «резистентности к инсулину». После этого сразу несколько научных групп пытались разработать диагностические критерии для диагностики МС (таблица 1).

Первая попытка была сделана в 1998 году группой ВОЗ по изучению сахарного диабета [134]. Однако, Европейская группа по изучению инсулинорезистентности (EGIR) противопоставила свои критерии определению ВОЗ в 1999 [21]. Впоследствии, Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) в 2003 предложила свое видение синдрома [49]. Существует также определение Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III, 2001) [36]. В надежде создания унифицированного определения МС, Международная федерация диабета (IDF) выпустила новые критерии в апреле 2005 года [69]. Хотя все определения обладают общими чертами, однако, есть отдельные параметры, по которым они отличаются, что обуславливает сложности с точки зрения их применимости и прогностической ценности. Критерии AACE, ВОЗ и EGIR, в основном, сосредоточены на резистентности к инсулину, которая определяется с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе и определения гиперинсулинемии. В связи с тем, что последний тест доступен не везде, ATP III посчитало необходимым упростить подходы к диагностике МС. Однако, серьезной проблемой упрощенных критериев, в том числе и NCEP ATP III, является их неприменимость к различным этническим группам, особенно в определении степени ожирения, так как отдельные нации имеют конституциональные различия в соотношениях массы тела и окружности талии. Это становится особенно очевидным в отношении риска СД 2 типа, который устанавливается при значительно более низких уровнях ожирения в странах Азии по сравнению с европейцами. С учетом этой проблемы IDF предложили новый набор критериев.

Несмотря на некоторую неразбериху в критериях, все исследователи едины в представлении о том, что МС ассоциируется с инсулинорезистентностью или гипергликемией, дислипидемией, артериальной гипертензией и ожирением. Кроме того, показана четкая взаимосвязь МС с неалкогольной жировой болезнью печени и гиперурикемией [71].

*Таблица 1. Критерии метаболического синдрома*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **ВОЗ(1998)**  **[134]** | **EGIR(1999) [21]** | **ATP III (2001) [36]** | **AACE(2003) [49]** | **IDF(2005)**  **[69]** |
| Инсулинорезистентность | НГН, НТГ, СД 2 типа или сниженная чувствительность к инсулину + 2 любых дополнительных параметра | Уровень инсулина>75 перцентиля + 2 любых дополнительных параметра | Нет, но любые 3 из 5 параметров | НГН, НТГ + любой из ниже следующих параметров | Нет |
| Масса тела | Мужчины: отношение окружности талии к бедру> 0.9  Женщины: отношение окружности талии к бедру> 0.85  ИМТ>30 кг/м2 | Окружность талии: мужчины> 94 cм, женщины> 80 см | Окружность талии: мужчины> 102 cм, женщины> 88 см | ИМТ >25 кг/м2 | Увеличенная окружность талии + 2 любых дополнительных параметра |
| Липиды | Триглицериды>150 мг/дл ((1.7 mmol/L)  ЛПВП:мужчины - <35 мг/дл, женщины - <39 мг/дл | Триглицериды>150 мг/дл  ЛПНП: женщины и мужчины - <39 мг/дл | Триглицериды>150 мг/дл  ЛПВП: женщины - <50 мг/дл, мужчины – 40 мг/дл | Триглицериды>150 мг/дл  ЛПВП:<40мг/дл у мужчин и <50мг/дл у женщин | Триглицериды>150 мг/дл  ЛПВП:<40мг/дл у мужчин и <50мг/дл у женщин |
| Артериальное давление | ≥140/90 мм.рт.ст. | ≥140/90 мм.рт.ст или пациенты с гипертензией, получающие лечение | ≥130/85 | ≥130/85 | ≥130/85 или пациенты с гипертензией, получающие лечение |
| Глюкоза | НГН, НТГ, СД 2 типа | НГН, НТГ, но не СД 2 типа | >110 мг/дл, включая СД 2 типа | НГН, НТГ, но не СД 2 типа | НГН, НТГ, СД 2 типа |
| Другое | Микроальбуминурия: отношение креатинин-альбумин в моче >30 мг/г |  |  | Другие проявления инсулинорезистентности (семейная история СД 2 типа, синдром поликистозных яичников, этническая принадлежность |  |

*Таблица 2. Диагностические критерии метаболического синдрома*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | WHO,  1998 | EGIR,  1999 | NCEP ATPIII  2001 | IDF  2005 |
| ИР | Клэмп-тест | Инсулин натощак\* |  |  |
| СД или НТГ | + |  |  | + |
| ГН, ммоль/л | ≥6,1 | 6,1-6,9 | ≥6,1 | ≥5,6" |
| ↑ АД, мм рт.ст. | ≥140/90 | ≥140/90 | ≥130/85 | ≥130/85 |
| ↑ ТГ, ммоль/л | ≥1,7 | ≥2,0 | ≥1,7 | ≥1,7 |
| ↓ ЛПВП, ммоль/л | ≤0,9(1,0) | <1,0 | <1,03(1/29) | <1,03(1,29) |
| ОТ, см; м(ж) | - | ≥ 94 (80) | ≥102 (88) | ОТ этнич. различия\*\*\* или  ИМТ>30# |
| ОТ/ОБ | >0,9 (0,85)  ИЛИ  ИМТ >30 | - | - |
| ИМТ, кг/м2 | - | - |
| МАУ, утр., мг/л | ≥20 |  |  |  |

Сокращения: инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД), гликемия натощак (ГН), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), окружность талии (ОТ), соотношение окружности талии и бедер (ОТ/ОБ), индекс массы тела (ИМТ), микроальбуминурия (МАУ).

Примечания:

\*ИР определялась по наличию гиперинсулинемии натощак (верхний квартиль значений в недиабетической популяции)

\*\* Если ГН ≥ 5,6 ммоль/л, проведение орального теста толерантности к глюкозе настоятельно рекомендуется, но не является обязательным для диагностики МС

\*\*\* – центральное ожирение верифицируется по ОТ в соответствии с этнической принадлежностью: европеоиды, а также Средиземноморье и Средний Восток ≥94 (80), Южная Азия, Китай, Южная и Центральная Америка ≥94 (80), Япония ≥85 (90)

# у пациентов с ИМТ > 30 – центральное ожирение может быть верифицировано по этому признаку и ОТ может не учитываться.

В 2009 году вышел второй пересмотр рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома, в которых расписаны алгоритмы и критерии диагностики, а также основные направления лечения [7]. В рекомендациях дается следующее определение синдрома: «МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертонии» [7]. Основным критерием МС признается абдоминальное ожирение (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). К дополнительным критериям относятся: артериальная гипертония (АД ≥ 130/85 мм рт. ст.); повышение уровня триглицеридов (≥ 1,7 ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л; гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак ≥ 6,1 ммоль/л); нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах ≥7,8 и < 11,1 ммоль/л) [7]. При этом диагноз МС правомочен при наличии основного критерия и двух дополнительных.

# 1.1.1. Эпидемиология МС

Распространенность МС в мире колеблется от 10% до 84%, в зависимости от региона, городской или сельской местности, состава (пол, возраст, этническая принадлежность) изучаемого населения и используемого определения синдрома. В целом, по оценкам IDF, одна четверть взрослого населения мира страдает МС [69].

Cameron и др. пришли к выводу, что генетическая предрасположенность, диета, уровень физической активности, курение, семейный анамнез диабета и образование влияют на распространенность МС и его компонентов [33]. По данным NHANES [14] МС составил 5% среди субъектов с нормальной массой тела, 22% среди людей с избыточным весом и 60% среди страдающих ожирением. Его встречаемость также увеличивается с возрастом: 10% у лиц в возрасте 20-29 лет, 20% в возрасте 40-49 лет и 45% в возрасте 60-69 лет. Распространенность МС (на основе критериев NCEP-ATP III, 2001) варьировала от 8% до 43% у мужчин и от 7% до 56% у женщин [39]. Следует отметить, что, по некоторым данным, распространенность МС у женщин увеличивается в постменопаузе: 32,6%-41,5% [57]. Отчет Фрамингемского исследования сердца показал, что увеличение массы тела больше 2.25 кг в течение 16 лет связано с 45% повышением риска развития МС [71]. Также было показано, что каждое увеличение окружности талии на 11 см связано с 80% увеличением риска развития синдрома в течение 5 лет [31].

# 1.1.2. Патогенез МС

В течение длительного периода времени существовали две основные точки зрения относительно ключевого звена патогенеза МС. С одной стороны, признавался феномен ИР, проявляющийся ареактивностью клеток-мишеней к действию инсулина, снижением биологических эффектов гормона и компенсаторной гиперинсулинемии, необходимой для преодоления порога сниженной чувствительности к инсулину [3,103,104], с другой стороны – наличие абдоминального ожирения (АО), являющегося источником синтеза и секреции ряда активных молекул – адипоцитокинов, дающих различные локальные, периферические и центральные эффекты [3,26]. Кроме того, результаты ряда исследований свидетельствовали о развитии МС вследствие длительного течения АГ, которая приводила к уменьшению периферического кровотока (главным образом в мышцах) и развитию ИР [28]. Представленные выше данные об отсутствии единого подхода к терминологии МС позволяют рассмотреть его отдельные компоненты.

1. Абдоминальное ожирение.

«Эпидемия ожирения» обусловлена увеличением потребления дешевой, высококалорийной пищи и снижения физической активности. Жировая ткань представляет собой гетерогенную среду адипоцитов, стромальных преадипоцитов, иммунных клеток и эндотелия, и может быстро и динамично реагировать на изменения в пищевом поведении путем гипертрофии и гиперплазии адипоцитов [57]. Предполагают, что основную роль в развитии МС играют адипоциты сальника и забрюшинного пространства, так как вырабатывают факторы, влияющие на формирование инсулинорезистентности [2]. Считается, что после 30 лет возрастает активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники с повышением секреции АКТГ и кортизола. Известно, что кортизол стимулирует кортизолзависимую липопротеинлипазу в капиллярах адипоцитов верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира [6]. Вследствие этого увеличивается откладывание жира, развивается гипертрофия жировых клеток и характерное абдоминальное ожирение. Кроме того, абдоминальная жировая ткань характеризуется сниженной чувствительностью рецепторов адипоцитов к антилиполитическому действию инсулина и повышенной чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов, вследствие чего вырабатывается большое количество свободных жирных кислот [2].

При ожирении кровоснабжение адипоцитов закономерно уменьшается. Предполагается, что гипоксия является этиологическим фактором некроза и инфильтрации макрофагами жировой ткани, что приводит к гиперпродукции биологически активных метаболитов, известных как адипоцитокины, которые включают в себя глицерин, свободные жирные кислоты (СЖК), а также провоспалительные медиаторы – фактор некроза опухоли альфа (ФНОα) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и С-реактивный белок (CРБ) [95,105]. Эти медиаторы инициируют локальное воспаление в жировой ткани, которое затем прогрессирует в системное воспаление, связанное с развитием сопутствующих заболеваний, ассоциированных с ожирением [126]. Адипоцитокины интегрируют эндокринные, аутокринные и паракринные сигналы, опосредуя множество процессов, в том числе, чувствительность к инсулину, оксидативный стресс, энергетический обмен, свертываемость крови и воспалительный ответ, который, как полагают, ускоряет развитие атеросклероза, разрыв бляшек и атеротромбоз [81,127]. Это говорит нам о том, что жировая ткань не только специализируется на депонировании и мобилизации липидов, но является по сути эндокринным органом, синтезирующим различные цитокины.

* 1. СЖК.

Подкожные адипоциты генерируют большую часть циркулирующих СЖК [2,57]. В то же время содержание интраабдоминального жира положительно коррелирует с накоплением СЖК в печени [71]. Острое повышение уровня СЖК в крови индуцирует резистентность к инсулину скелетных мышц путем ингибирования инсулин-опосредованного поглощения глюкозы [94]. Хроническая гиперпродукция СЖК на поджелудочную железу, в свою очередь, ухудшает функцию β-клеток [9]. Наблюдаемое при дислипидемии повышенное накопление СЖК в островках Лангерганса оказывает цитотоксическое действие, ускоряет апоптоз, ПОЛ, ведёт к кумуляции конечных продуктов гликирования. Кроме того, СЖК увеличивают концентрации фибриногена и ИАП-1[71].

* 1. ФНОα

ФНОα является паракринным регулятором и, по-видимому, действует локально, уменьшая чувствительность адипоцитов к инсулину [81]. ФНОα индуцирует апоптоз адипоцитов и способствует развитию резистентности к инсулину путем ингибирования субстрата-1 инсулинового рецептора, снижая передачу информационного сигнала биологического действия инсулина [126]. Паракринное действие ФНОα усугубляет выделение СЖК, стимулируя атерогенную дислипидемию, а также препятствует поглощению глюкозы и СЖК жировой тканью [71]. Наряду с этим ФНО-α, γ-интерферон, интерлейкин-1 (ИЛ-1) подавляют функциональную активность β-клеток и потенцируют глюкозотоксичность, приводя к развитию СД 2 типа [4]. ФНОα оказывает важное влияние на липидный обмен путем увеличения уровня ТГ *in vivo* и путем стимуляции продукции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [1]. Сывороточные уровни ФНОα положительно коррелируют с массой тела, окружностью талии и уровнем ТГ. В то же время существует отрицательная корреляция между ФНОα и ЛПВП [126].

1.3 СРБ

Повышенные уровни СРБ коррелируют с ИМТ, окружностью талии, резистентностью к инсулину, гипергликемией, и нарастают по мере увеличения компонентов МС [105]. Так, более вероятно, уровни СРБ будут повышены у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, нежели у страдающих ожирением, но при этом инсулин-чувствительных пациентов. Кроме того, независимо от наличия или степени МС, уровни СРБ являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых катастроф [38].

1.4. ИЛ-6

ИЛ-6 синтезируется как в жировой ткани, так и в скелетных мышцах [71]. Его секреция в висцеральной жировой ткани в несколько раз выше, чем в подкожной. Он относится к ранним медиаторам воспалительного ответа. [1]. Он относится к ранним медиаторам воспалительного ответа. Биологическая активность ИЛ-6 связана с его способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, апоптоза и пролиферации клеток.

Этот системный адипокин не только ухудшает чувствительность к инсулину, но также является основным фактором, определяющим образование в печени СРБ [57]. ИЛ-6 способен подавлять активность липопротеинлипазы. Инфузия ИЛ-6 сопровождается увеличением концентрации СЖК [1]. Отмечается положительная связь с ИМТ, препрандиальным уровнем инсулина и развитием СД 2 типа и отрицательная с ЛПВП [137].

1.5. ИАП-1.

Ингибитор сериновой протеазы выделяется из интраабдоминальных адипоцитов, тромбоцитов и клеток эндотелия [81]. Он оказывает свои эффекты путем ингибирования тканевого активатора плазминогена (ТАП) и, таким образом, считается маркером нарушенного фибринолиза и атеротромбоза [71]. Плазменные уровни ИАП-1 увеличиваются при абдоминальном ожирении и воспалительных процессах, таким образом, увеличивая риск внутрисосудистого тромбоза и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [120].

1.6. Адипонектин

Адипонектин регулирует потребление пищи и массу тела, метаболизм глюкозы и липидов, обладает противовоспалительными и антиатеросклеротическими свойствами [71,94]. Он подавляет активность глюконеогенных ферментов и скорость эндогенного производства глюкозы в печени. Это способствует увеличению транспорта глюкозы в мышечную ткань и улучшает окисление жирных кислот [57]. Адипонектин имеет многофакторное антиатерогенное действие, которое включает в себя ингибирование активации эндотелиальных клеток, уменьшение преобразование макрофагов в пенистые клетки и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток и артериального ремоделирования, что характеризует развитие зрелой атеросклеротической бляшки [126]. Дефицит адипонектина играет важную роль у пациентов с нарушениями гомеостаза глюкозы. Адипонектин имеет негативно коррелирует с факторами риска ССЗ, такими как артериальное давление, ЛПНП и ТГ [127]. Кроме того, адипонектин является сильным обратным независимым фактором риска ССЗ. Fumeron и др. [54] пришли к выводу, что гипоадипонектинемия связана с резистентностью к инсулину, гиперинсулинемией и возможностью развития СД 2 типа, независимо от жировой массы. Экспрессия и выделение адипонектина уменьшается под воздействием ФНО, возможно, через стимулированную продукцию ИЛ-6, который также ингибирует секрецию адипонектина [127]. Дефицит адипонектина связан с развитием альбуминурии у пациентов с ожирением [94]. Этот факт может помочь объяснить связь между ожирением и заболеваниями почек. Так, нокаут генов адипонектина у мышей вызывает альбуминурию и слияние ножек подоцитов [113]. В культивируемых подоцитах, инфузии адипонектина снижают проницаемость подоцитов для альбумина и дисфункцию подоцитов. Предполагаемый механизм этих явлений заключается в подавлении окислительного стресса, поскольку адипонектин регулирует изоформу НАДФН-оксидазы через АДФ-активируемую протеинкиназу [85]. В большом проспективном исследовании пациентов с ХБП, резистентность к инсулину была связана с низким уровнем адипонектина, схожим с его уровнем у больных с МС. В этом проспективном исследовании, концентрация адипонектина была обратно пропорциональна сердечно-сосудистым событиям [22].

1.7. Лептин

Лептин представляет собой адипоцитокин, который участвует в регуляции насыщения и потребления энергии [81]. Уровни лептина в плазме увеличиваются во время развития ожирения и снижаются при потере массы тела. Рецепторы лептина расположены, в основном, в гипоталамусе и стволе головного мозга, а сигнальные пути с этих рецепторов контролируют развитие чувства насыщения, расход энергии и ряд нейроэндокринных функций [71]. В клетках аркуатного ядра гипоталамуса он подавляет активность нейронов, синтезирующих орексигенные пептиды, отвечающие за аппетит, потребление пищи и наращивания массы тела. Лептин также индуцирует синтез анорексигенных пептидов, которые уменьшают потребление пищи - проопиомеланокортина (*POMC*), кокаин- и амфетамин- регулирующего транскрипта (*CART*), кортикотропин- рилизинг-гормона и тиротропин-рилизинг-гормона [6]. Врожденный дефицит лептина у людей и животных приводит к развитию избыточного потребления пищи, ожирения и гипогонадизма на гипоталамическом уровне [6]. Приобретенный дефицит лептина вследствие голодания или липодистрофии также стимулирует потребление пищи и подавляет симпатическую нервную систему, половые и тиреоидные гормоны [6]. Однако большинство людей с избыточной массой тела имеют высокие уровни лептина, которые не оказывают своего физиологического действия, что предполагает наличие у них лептинорезистентности [126]. Исследования показали, что лептинорезистентность у мышей сопровождается ухудшением транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер [6,123]. Вследствие ослабления чувствительности мозга к лептину включается процесс избыточного накопления триглицеридов в жировой ткани, мышцах, печени и поджелудочной железе [6].

Резистентность к лептину считается фундаментальным фактором в патофизиологии ожирения [71,135]. Кроме того, помимо его влияния на аппетит и метаболизм, лептин способствует увеличению артериального давления через активацию симпатической нервной системы (СНС) [66]. Высокие уровни циркулирующего лептина, как сообщается, объясняют увеличение почечного симпатического тонуса, наблюдаемого у пациентов с ожирением. Лептин-индуцированное увеличение почечной симпатической активности и артериального давления опосредуется вентромедиальным и дорсомедиальным отделами гипоталамуса [110]. Вместе с тем, он может вызывать вазодилатацию сосудов мышечного типа как за счет NO-зависимого, так и NO-независимого механизма [29,53,76].

Лептин регулирует чувствительность клеток к инсулину и функцию β-клеток поджелудочной железы [6,71]. Делеция гена *lep* индуцирует инсулинорезистентность в клетках мозга и диабет, в то время как введение лептина приводит к понижению уровня инсулина и нормализации уровня глюкозы [6]. Многие исследования показывают, что лептин в печени может тормозить действие инсулина на глюконеогенез путем влияния на активность фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза [5,6,57]. В некоторых исследованиях было обнаружено, что лептин может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора (ИРС-1) в мышечной ткани [5]. Концентрация лептина в плазме коррелирует с ожирением, а гиперлептинемия считается независимым фактором риска ССЗ.

2. Резистентность к инсулину.

Особенности инсулин-чувствительного фенотипа включают нормальную массу тела без абдоминального или висцерального ожирения, умеренную физическую активность и диету с низким содержанием насыщенных жиров [118]. В свою очередь, инсулинорезистентные индивиды отличаются нарушенным метаболизмом глюкозы в виде неадекватного ответа на ее поступление, гипергликемию, снижение действия инсулина после его внутривенного введения с уменьшением инсулинопосредованного клиренса глюкозы и/или уменьшение супрессивного эффекта на образование эндогенной глюкозы [125]. У лиц пожилого и старческого возраста с помощью гипергликемического клэмп-теста выявлено снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и, соответственно, снижение захвата глюкозы этими тканями [5]. Инсулинорезистентность определяется как патофизиологическое состояние, при котором нормальные концентрации инсулина не оказывают должного эффекта в периферических тканях-мишенях, таких как жировая, мышечная и печень [71]. При этом бета-клетки поджелудочной железы начинают секретировать больше инсулина (т.е. развивается гиперинсулинемия) для преодоления гипергликемии среди резистентных к инсулину лиц [9].

Несмотря на то, что гиперинсулинемия может компенсировать инсулинорезистентность, то есть поддерживать нормогликемию, однако, это может вызвать избыточное влияние инсулина в чувствительных к инсулину тканях [125]. Эта двойственность действия гиперинсулинемии отражается в клинических проявлениях МС. Неспособность панкреатических бета-клеток в течение долгого времени производить избыточное количество инсулина для нивелирования резистентности тканей к нему, в результате приводит к развитию СД 2 типа [100]. Физиологические эффекты инсулина осуществимы только после его связывания со своим рецептором, который является лиганд-активируемой тирозинкиназой [9]. Связывание инсулина с рецептором запускает фосфорилирование тирозина и активацию двух параллельных сигнальных путей: фосфоинозитид-3-киназного (PI3K-Akt) пути и пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAP) [71]. При развитии инсулинорезистентности возникает нарушение в PI3K-Akt пути, в то время как, МАР-киназный путь нормально функционирует. Ингибирование PI3K-Akt пути приводит к снижению синтеза эндотелиального оксида азота, в результате чего страдает эндотелийзависимая вазодилятация, а также к подавлению транслокации GLUT4, что, в свою очередь, приводит к снижению поглощения глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью. В противоположность этому, МАР-киназный путь остается незатронутым, поэтому увеличиваются выделение эндотелина-1, экспрессия молекул эндотелиальной адгезии и митогенные стимулы для гладкомышечных клеток сосудов [71]. Таким образом, инсулинорезистентность приводит к сосудистым нарушениям, которые предрасполагают к развитию атеросклероза. Хотя инсулинорезистентные индивиды не обязательно должны иметь клинически выраженное ожирение, тем не менее, они обычно имеют аномальное распределение жировой ткани, которое характеризуется преимущественно абдоминальным ожирением верхней половины тела (особенно в области талии) [100].

3. Дислипидемия.

Дислипидемия характеризуется спектром качественных нарушений липидного обмена, проявляющихся в изменении структуры, метаболизма и биологической активности атерогенных липопротеинов и антиатерогенных ЛПВП [71]. Эти изменения включают в себя повышение уровня липопротеинов, содержащих аполипопротеин В (апоВ), ТГ, ЛПНП, а также низкие концентрации ЛПВП [57]. Инсулинорезистентность приводит к атерогенной дислипидемии несколькими путями. Во-первых, как правило, инсулин подавляет липолиз в адипоцитах, так что нарушения в сигнальных путях инсулина приводят к увеличению уровня СЖК. В печени СЖК являются субстратом для синтеза ТГ. СЖК также активируют образование апоВ, участвующего в транспорте липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [71]. Во-вторых, инсулин обычно обеспечивает деградацию апоВ через PI3K-Akt-зависимый путь, поэтому резистентность к инсулину непосредственно способствует увеличению концентрации ЛПОНП. В-третьих, инсулин регулирует деятельность липопротеинлипазы, основного и лимитирующего фермента расщепления ЛПОНП [57]. Таким образом, гипертриглицеридемия является результатом как увеличения образования ЛПОНП, так и снижения их элиминации. ЛПОНП метаболизируются в остаточные липопротеины и небольшие плотные ЛПНП, которые могут способствовать образованию атером. ТГ из ЛПОНП передаются в ЛПВП с помощью транспортного белка эфиров холестерина (СЕТР) в обмен на сложные эфиры холестерина, в результате чего ЛПВП становятся обогащенными ТГ, а ЛПОНП обогащенными эфирами холестерина [111]. Кроме того, ТГ-обогащенные ЛПВП являются лучшим субстратом для печеночных липаз, поэтому они быстро выводятся из циркуляции, при этом меньше частиц ЛПВП участвуют в обратном транспорте холестерина в сосудистом русле. Таким образом, у инсулинорезистентных пациентов увеличиваются поступление СЖК в печень, синтез и депонирование ТГ, а избыток ТГ включается в состав ЛПОНП. Эти аномалии тесно ассоциированы с оксидативным стрессом и дисфункцией эндотелия, тем самым обусловливая провоспалительный характер атеросклероза.

4. Артериальная гипертензия.

Эссенциальная гипертензия часто ассоциируется с метаболическими нарушениями, среди которых ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия встречаются наиболее часто [71]. Гипергликемия и гиперинсулинемия активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) за счет увеличения экспрессии ангиотензиногена, ангиотензина II (AT II) и рецепторов к АТ II [133]. Недавно было обнаружено, что адипоциты также способны выделять альдостерон в ответ на AT II [30]. В связи с этим, адипоциты можно считать миниатюрной РААС [57].

Одновременно с этим, отмечается активация симпатической нервной системы, сопровождающаяся увеличением реабсорбции натрия в почках, сердечного выброса, общего периферического сосудистого сопротивления, что со временем приводит к фиксации артериальной гипертензии.

5. Генетика.

Существуют различные вариации в развитии клинических проявлений МС у лиц с похожим профилем факторов риска. Признается тот факт, что некоторые люди, не страдающие ожирением, тем не менее, являются инсулинрезистентными и имеют аномальные уровни метаболических факторов риска. Этот факт подтверждается на примере людей, у которых оба родителя страдают сахарным диабетом или он имеется у кого-нибудь из родственников первой или второй степени родства [126]. Кроме того, существуют значительные индивидуальные и этнические различия в клинической картине метаболических факторов риска у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью [57]. Вполне вероятно, что проявление метаболических факторов риска частично находится под их собственным генетическим контролем, который определяет реакцию на различные экзогенные воздействия. Например, различные полиморфизмы генов, негативно влияющих на метаболизм липопротеинов, связаны с ухудшением дислипидемии среди людей, страдающих ожирением [71]. Аналогичным образом, генетическая предрасположенность к дефектам секреции инсулина в сочетании с инсулинорезистентностью может способствовать повышению уровня глюкозы в плазме. В соответствии с гипотезой «бережливых генов», предложенной в 1962 году Neel [96], люди, живущие в суровых условиях с нестабильным поступлением пищи смогут увеличить вероятность своего выживания, если будут способны максимизировать запасы энергии. В таком случае, генетическая селекция, будет способствовать отбору энергосберегающих генотипов. Однако, сохраненные генетические вариации, которые были благоприятны в условиях нехватка пищи, становятся вредными по мере улучшения питания. Эта гипотеза предполагает, что общие генетические варианты «бережливых» генов предрасполагают к МС.

Другая гипотеза, названная гипотезой «бережливого фенотипа», была предложена Hales и Barker в 1992 году [61]. Согласно этой гипотезе, младенцы, пережившие внутриутробную нутритивную недостаточность, могут приспособиться к недостатку питания за счет сокращения расходов энергии и становятся «бережливыми». Эта метаболическая адаптация полезна при плохом питании в детстве и во взрослой жизни, однако, при увеличении потребления пищи теряет свою положительные черты и приводит к увеличению риска формирования МС в дальнейшей жизни. Поддерживает эту гипотезу связь между низким весом при рождении и развитием резистентности к инсулину и сахарного диабета 2 типа во взрослой жизни.

6. Функция эндотелия.

МС характеризуется нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации, уменьшением артериального комплаенса и ускоренным развитием атеросклероза [71]. Различные факторы, такие как оксидативный стресс, гипергликемия, гликирование белков, СЖК, провоспалительные цитокины и адипокины, вызывают патологические изменения в эндотелии и нарушение его нормальных физиологических и защитных механизмов. Hansson показал, что иммунные клетки играют важную роль на всех этапах атеросклеротического процесса [62].

7. Гиперкоагуляция

Протромботическое состояние характеризуется увеличением концентрации фибриногена, фактора VII и фактора VIII, а также активацией тромбоцитов и эндотелиальной дисфункцией [71]. Провоспалительная активность ассоциируется с повышенным уровнем циркулирующих цитокинов и белков острой фазы (например, СРБ). Grundy показал, что фибриноген и белки острой фазы увеличиваются в ответ на повышение содержания цитокинов. [57] Эти данные отражают тот факт, что протромботическое и провоспалительное состояние имеют метаболическую взаимосвязь.

8. Диета.

Исследование Aljada и др. показало [16], что пища с высоким содержанием жира связана с оксидативным стрессом, а также с активацией провоспалительного фактора транскрипции - ядерного фактора каппа-бета (NFκB). В отличие от этого, диета, богатая фруктами и пищевыми волокнами не имеет провоспалительных свойств по сравнению с пищей, содержащей жиры, даже если она имеет ту же калорийность.

9. Хронический стресс и глюкокортикоиды

Хроническая гиперсекреция стрессовых гормонов, таких как кортизол, у лиц с генетической предрасположенностью, может привести к накоплению висцерального жира в результате хронического гиперкортизолизма, низкой секреции гормона роста и гипогонадизма [33]. ГКС увеличивают активность ферментов, участвующих в синтезе жирных кислот и способствуют секреции липопротеинов, индуцируют глюконеогенез в печени, ускоряют дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, ингибируют стимулированное инсулином поглощение адипоцитами аминокислот и увеличивают липолиз или окисление липидов, что приводит к периферической инсулинорезистентности [126]. Наблюдается сильная корреляция между уровнем кортизола в плазме, мочевыми метаболитами ГКС и компонентами МС среди этих пациентов [71]. А темпы секреции и периферической деградации кортизола у этих пациентов положительно коррелирует с систолическим артериальным давлением, концентрациями глюкозы плазмы натощак и инсулина. Эти гормональные изменения могут опосредовать реактивную гиперсекрецию инсулина, увеличение висцерального ожирения, саркопению, развитие дислипидемии, гипертензии и СД 2 типа.

# 1.1.3. Ассоциация МС и ХБП

Многие исследования связывают МС с ХБП [15,23,35]. Каждый компонент МС имеет связь, как с возникновением, так и прогрессированием ХБП. Так, например, ожирение является одним из существенных факторов риска ухудшения функции почек. Рост ИМТ на 10% увеличивает вероятность снижения скорости клубочковой фильтрации в 1,3 раза [10]. Ранние стадии ХБП, диагностируют, как правило, случайно из-за ее бессимптомного течения и отсутствия программ скрининга. Мета-анализ одиннадцати исследований, включивший 30146 пациентов позволил показать, что МС ассоциирован со снижением расчетной СКФ (СКФ) <60 мл / мин/1,73 м2 с отношением шансов (OШ) 1.55 [117]. Следует учесть, что в ряде включенных в него исследований не было пациентов с сахарным диабетом, который не только является потенциальным компонентом МС, но и нередкой причиной ХБП. Так в исследовании NHANES III, в котором 7800 пациентов с исходно нормальной функцией почек наблюдались в течение в течение 21 года, ОШ для развития ХБП у больных с МС составляло 2,6 (95% CI: 1.68-4.03) [112].Оценить патогенетические взаимосвязи МС и ХБП не всегда просто, несмотря на их широкую распространенность. Как уже упоминалось, в отличие от ХБП для МС нет единых критериев диагностики, отдельные компоненты МС имеют довольно размытые значения и чувствительны к таким неизмеряемым факторам, как изменение образа жизни, лекарственным эффектам или острым заболеваниям. Время начала как МС, так и ХБП нередко трудно определить. Чрезмерное упрощение критериев МС (например, использование только ИМТ без определения окружности талии и бедер, игнорирование этнической принадлежности), еще больше ограничивает окончательные выводы о связях между МС и ХБП.

Гистологическое исследование почек после нефрэктомии у 146 пациентов [15] показало высокую распространенность изменений, характерных для ХБП, в том числе диффузного и сегментарного гломерулосклероза у пациентов с МС. Другие особенности включали более высокую распространенность атрофии клеток канальцев, интерстициального фиброза и склероза артерий. Другой подход заключается в изучении внутрипочечной гемодинамики с помощью ультразвуковой диагностики, при которой паренхиматозное повреждение почек при МС может быть отражено за счет увеличения интраренального индекса резистивности [102].

# 1.1.4. МС как причина ХБП

Более убедительной, чем простое объединение этих состояний, выглядит гипотеза о том, что МС выступает в качестве причины ХБП. Однако пока не ясно, имеется ли один линейный механизм, который ведет от МС к ХБП, или существует ряд отдельных, но взаимозависимых механизмов, приводящих к развитию МС и одновременно к повреждению почек. В этом контексте, наиболее приемлемым объяснением является действие совокупности факторов риска, приводящих к повышенной экспрессии профибротических факторов и включающую резистентность к инсулину, воспаление, нарушенный липидный обмен и артериальную гипертензию [124]. При этом пока невозможно исключить простую ассоциацию между двумя распространенными заболеваниями. Наиболее важным патогенетическим фактором ХБП среди перечисленных представляется инсулинорезистентность. Инсулин, по сути, сам является противовоспалительным гормоном. Инсулинорезистентность, имеющая место при СД 2 типа, приводит к воспалению, затем активируется оксидативный стресс и комбинированное воздействие этих факторов способствует повреждению почек [102]. Высокие уровни инсулина стимулируют выделение инсулиноподобного фактор роста 1 (IGF-1), который, в свою очередь, увеличивает образование фактора роста соединительной ткани, в результате чего развивается фиброз [117]. Более того, ожирение может привести к увеличению секреции жировой тканью провоспалительных адипокинов, таких как лептин, интерлейкин-6, и TNF-α [23]. Лептин повышает внутрипочечное образование профибротического трансформирующего фактора роста-бета (TGF-β) [135]. Кроме того, TNF-α увеличивает образование активных форм кислорода (АФК), которые, в свою очередь, способствуют почечной эндотелиальной дисфункции, мезангиальной пролиферации и фиброзу [35]. Одновременно, секреция противовоспалительных цитокинов, таких как, например, адипонектин, может снижаться, что способствует поддержанию инсулинорезистентности. Дефицит адипонектина связан с утолщением интимы и пролиферацией гладкомышечных клеток [102]. Эти сосудистые эффекты могут быть независимыми от чувствительности к инсулину, и присутствовать при ХБП. Ожирение также приводит к увеличению клубочкового объема, гипертрофии подоцитов и пролиферации мезангиальных клеток [117]. ТГ и СЖК сами по себе могут быть нефротоксичными за счет экспрессии провоспалительных цитокинов [124]. В ассоциации с артериальной гипертензией, еще одним компонентом МС, ангиотензин II стимулирует синтез АФК, уменьшая образование NO-синтазы и вызывая повреждение микрососудов почек, ишемию и тубулоинтерстициальные изменения [102].

Однако оценить вклад каждого из компонентов МС в дисфункцию почек достаточно трудно. В связи с этим, наличие МС само по себе является принципиальным фактором риска для развития ХБП, независимо от его отдельных компонентов. Существует и еще одна гипотеза, согласно которой гиперурикемия, не являющаяся «традиционным» компонентом МС, способствует развитию ХБП благодаря ингибированию продукции оксида азота или в связи с формированием нефролитиаза [102]. Исследования, в основном, поддерживают представление о направлении патогенетических механизмов от МС к ХБП, хотя все еще необходимы дальнейшие исследования данного вопроса. Потенциальные механизмы ХБП при метаболическом синдроме суммированы в таблице 2.

*Таблица 3. Потенциальные механизмы развития ХБП при МС*

|  |
| --- |
| **Потенциальные механизмы развития ХБП при МС** |
| * Оксидативный стресс * Увеличение провоспалительных цитокинов (лептин, ИЛ-6, ФНОα) * Увеличение профибротических факторов(фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста β, коллаген IV типа) * Увеличение гломерулярного объема и гипертрофия подоцитов * Повреждающее действие триглицеридов и свободных жирных кислот * Развитие ишемии и микрососудистого повреждения (ангиотензин II) * Гиперурикемия |

# 1.1.5. МС и прогрессирование ХБП

Несколько популяционных исследований выявили взаимосвязь МС с прогрессированием ХБП. После достижения ХБП С3-4 стадии, наличие МС повышает риск развития терминальной почечной недостаточности (тПН) в течение последующих 2-3 лет по данным исследования более 15000 пациентов [95]. В частности, нарушение обмена глюкозы, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия были связаны с повышенным риском тПН. Аналогично, постепенное увеличение резистентности к инсулину было ассоциировано с большей скоростью снижения скорости клубочковой фильтрации в когорте пожилых пациентов с ХБП [35]. С другой стороны, на поздних стадиях ХБП, МС как фактор риска прогрессирования болезни почек становится менее значимым, возможно, потому, что ХБП непосредственно приводит к быстрому прогрессированию в виде порочного замкнутого круга. Еще одно исследование показало [115], что даже при наличии корреляции МС с альбуминурией, влияние МС на прогрессирование ХБП не зависит от наличия альбуминурии и ее выраженности. Кроме того, протеинурия является известным фактором риска прогрессирования ХБП до тПН и также является компонентом некоторых дефиниций МС [102]. Несмотря на более чем 30% риск при наличии МС, контроль протеинурии ослабляет возможность значительного снижения СКФ, тПН или смерти по данным афро-американского исследования Kidney Disease and Hypertension [82]. Если происходит формирование ХБП, то его ускоряют факторы риска, общие для ХБП и МС. Во-первых, связанная с ожирением клубочковая гиперфильтрация дополняет гиперфильтрацию, индуцированную самой ХБП, что приводит к ускорению развития гломерулосклероза [58]. Во-вторых, активность воспалительных процессов и оксидативного стресса при ХБП также увеличивается [58]. Артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия нарастают. Резистентность к инсулину может быть повышена как за счет ХБП, так и МС [125]. В-третьих, резистентность к инсулину может сочетаться с воспалением и вызывать так называемый «стресс эндоплазматического ретикулума». Согласно этой теории [98], в просвете эндоплазматического ретикулума накапливаются белки с измененной структурной организацией, подавляя секрецию инсулина посредством фосфорилирования инсулинового рецептора (IRS-1). Наконец, резистентность к инсулину ухудшает почечную гемодинамику за счет увеличения задержки натрия и влияет на перенос других катионов и анионов [102]. Активация симпатической нервной системы также неблагоприятна для почечной гемодинамики и способствует развитию протеинурии. Последняя способствует повреждению подоцитов в нефроне, и в конечном итоге –хроническому тубулоинтерстициальному повреждению, тем самым ухудшая течение ХБП [9].

# Роль сердечно-сосудистых заболеваний в прогрессировании ХБП, ассоциированной с МС

Даже умеренная ХБП связана с повышенным риском ССЗ [102]. Смертность от ССЗ возрастает с увеличением концентрации сывороточного креатинина [73]. В одном исследовании [72] пациентов с IV и V стадиями ХБП, МС был предиктором смертности от ССЗ, острого коронарного синдрома (ОКС), реваскуляризаций и нефатальных инфарктов. Компоненты МС способствуют развитию ишемической болезни сердца (ИБС). Пациенты с МС и ХБП имеют большие размеры атеросклеротических бляшек в коронарных артериях с более высоким содержанием липидов по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [39]. С почечной недостаточностью, инфарктом миокарда в контексте МС связана более высокая смертность в течение года. У более чем 900 пациентов, перенесших реваскуляризацию сонных артерий, среди которых 14% имели различные стадии ХБП, МС увеличивал риск инсульта, инфаркта миокарда и смерти [101].

Помимо того, что МС непосредственно связан с ХБП, его компоненты также могут привести к ХБП через множество патофизиологических механизмов. Кроме того, МС способствует более быстрому прогрессированию ХБП, когда она уже имеет место. Вместе МС и ХБП, в свою очередь, связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, и их эффект может быть аддитивным [36,102]. ОКС и ОИМ являются основными причинами смертности, когда имеется сочетание этих двух распространенных состояний, независимо от того, приводит ли МС к ХБП или оба заболевания возникают опосредованно друг от друга. Кроме того, вполне вероятно, что ОКС и ОИМ способствуют острому почечному повреждению и прогрессированию ХБП [39]. Рост смертности эффективно предотвращает прогрессирование ХБП до тПН, так что разумно предположить, что небольшое количество пациентов с МС, на самом деле, достигает тПН.

Повышенный риск ССЗ при МС неминуемо приводит к увеличению частоты встречаемости сердечной недостаточности (СН). Несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с СН и уменьшением их общей смертности, частота госпитализаций остается высокой, и затраты системы здравоохранения только в этом направлении составляют около 2% [24]. Одним из факторов, который вносит вклад в ухудшение результатов терапии СН, является развитие дисфункции почек. Растущий интерес кардиологов к ХБП в качестве важной сопутствующей патологии у пациентов с СН привел к формированию представления о кардиоренальном синдроме (КРС) [12,42].

КРС определяется как расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа может вызывать острую или хроническую дисфункцию другого [12]. Синдром чрезвычайно распространен и связан с плохими клиническими исходами. Однако, по-прежнему, отсутствуют стратегии адекватной фармакологической терапии, которые улучшала бы выживаемость данных больных. ССЗ вызывают более 50% случаев смерти у пациентов с тПН, а сниженная функция почек увеличивает смертность у пациентов с СН [86].

В 2008 году на согласительной конференции Acute dialysis quality initiative (ADQI) были предложены определение и классификация КРС [12]. Было выделено пять различных типов синдрома.

*Острый КРС (КРС I типа)*

Острый КРС характеризуется внезапным ухудшением сердечной деятельности, приводящим к острому повреждению почек (ОПП) [122]. Отмечена определенная тенденция – чем тяжелее протекает сердечная недостаточность, тем чаще наблюдается КРС: при остром коронарном синдроме (ОКС) в 9–19 % [73,80], а при кардиогенном шоке – в 70 % случаев [25].

ОПП развивается у 50 % – в первые 4, а у 70–90 % – в первые 7 суток от момента госпитализации [108] и ассоциируется с более высоким риском общей и кардиальной смертности, более продолжительной госпитализацией, частотой регоспитализаций и прогрессированием ХБП при ее наличии до 4-5-й стадий. Риск негативных исходов растет независимо от транзиторности или устойчивости ОПП, даже незначительное повышение сывороточного креатинина (на 26,6 мкмоль/л) ассоциируется с ростом смертности, при этом подтверждено наличие биологического градиента: более тяжелое ОПП ассоциируется с более высоким риском смерти [83].

*Хронический КРС (КРС 2-го типа)*

Для КРС 2-го типа характерно исходное наличие хронической патологии сердца, приводящей к прогрессированию ХБП [47]. Среди пациентов с ХСН дисфункцию почек выявляют в 45–65 % случаев [13,33] и она является независимым негативным прогностическим фактором в отношении развития систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, сердечно-сосудистой смерти, при этом выявлен биологический градиент между выраженностью почечной дисфункции и ухудшением клинических исходов [52,66].

Одним из основных факторов повреждения при хроническом КРС, прежде всего при ХСН, считается длительно существующая гипоперфузия почек, которой предшествуют микро- и макроангиопатии, хотя не удалось выявить связи между снижением фракции выброса ЛЖ и СКФ, показателями центральной гемодинамики и уровнем креатинина сыворотки [115, 116]. Кроме того, для КРС 2-го типа характерны выраженные нейрогормональные нарушения: повышение продукции вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина, эндотелина), изменение чувствительности и/или высвобождения эндогенных вазодилататоров (натрийуретических пептидов, оксида азота). Функциональное состояние почек также может ухудшаться вследствие терапии ХСН.

*Острый ренокардиальный синдром (КРС 3-го типа)*

Острый ренокардиальный синдром характеризуется первичным развитием ОПП, которое приводит к острому нарушению функции сердца (сердечной недостаточности, аритмиям, ишемии) [67]. Наиболее ярким примером ОПП является развитие дисфункции почек после коронароангиографии и кардиохирургических вмешательствах: составляет от 0,3 до 30,0 % [79,112] и ассоциируется с высокой смертностью.

*Хронический ренокардиальный синдром (КРС 4-го типа)*

При хроническом ренокардиальном синдроме первичное хроническое поражение почек приводит к нарушению функционального состояния сердца (систолической или диастолической дисфункции миокарда, повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) [63]. Распространенность хронических нефропатий в последние десятилетия увеличивается во всем мире, приобретая характер эпидемии. По данным различных популяционных регистров и исследований распространенность почечной патологии в США, Европе и Японии составляет 10–13 %, достигнув в группах высокого риска 20 % [40,89].

*Вторичный кардиоренальный синдром (крс 5-го типа)*

Вторичный кардиоренальный синдром характеризуется наличием сочетанной почечной и кардиальной патологии вследствие острых или хронических системных расстройств, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого и наоборот [24]. Примерами таких заболеваний являются сепсис, сахарный диабет, амилоидоз, системная красная волчанка, саркоидоз. Данные о распространенности 5-го типа КРС весьма скудны вследствие большого количества острых и хронических предрасполагающих состояний.

# Патогенез дисфункции почек при СН

Сердце, путем регулирования системного кровотока, и почки, через их влияние на объем внеклеточной жидкости, ответственны за стабильность гемодинамики в организме [126]. Сложная система волюмо- и барорецепторов, афферентной и эфферентной обратной связи, локальных и дистантных вазоактивных веществ и нейрогормональных медиаторов служит для непрерывного мониторинга и адаптации к меняющемуся объему внеклеточный жидкости и артериальному давлению [45]. Когда такая система работает должным образом, она быстро реагирует на постоянно меняющиеся параметры гемодинамики и обеспечивает адекватное кровоснабжение тканей и доставку кислорода.

Одной из функций почек является клубочковая фильтрация, которая зависит от перфузионного давления и соотношения тонуса афферентной и эфферентной артериол. Тонус артериол находится под влиянием собственного миогенного контроля, и реагирует на некоторые нейрогуморальные сигналы. РААС, симпатическая нервная система, и местные вазодилатирующие факторы, такие как оксид азота (NO), аденозин и простагландины способствуют поддержанию скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в ситуациях повышения или снижения перфузионного давления [121]. Когда происходит уменьшение перфузионного давления, выделяющийся ангиотензин II (AII) преимущественно увеличивает сопротивление эфферентной артериолы, что приводит к изменению внутриклубочкового гидростатического давления и сохранению СКФ на прежнем уровне. Одновременно с этим происходит расширение афферентной артериолы за счет влияния тубулогломерулярной обратной связи и простагландинов, что увеличивает передачу перфузионного давления в клубочки [17]. Клетки macula densa и юкстагломерулярного аппарата улавливают снижение клубочковой перфузии в следствие гиповолемии или снижения сердечного выброса, затем активизируется РААС, оксид азота, аденозин, и производство простагландинов для предотвращения драматических изменений в функции почек.

Наиболее важным процессом в кардиоренальных взаимоотношениях является внутрипочечная гемодинамика. СКФ может быть представлена как продукт почечного кровотока и фракции фильтрации в клубочках. Фракция фильтрации определяется различием в гидростатическом и онкотическом давлении между капиллярами клубочков и пространством Боумена. В почке действуют мощные механизмы регулирования почечного кровотока и клубочковой фильтрации через вазоконстрикцию и вазодилатацию афферентной и / или эфферентной артериол [121]. В ответ на заболевания сердца, когда оно не в состоянии перекачивать достаточно крови для удовлетворения потребностей организма, активируются прессорные системы, такие как симпатическая нервная система (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [24,47]. Обе системы действуют как мощные сосудосуживающие регуляторы афферентных и эфферентных артериол, соответственно. Ljungman и др. показали [87], что, когда сердечный выброс уменьшается на 25%, а почечный кровоток уменьшается на 50%, – СКФ остается относительно сохранной. Увеличение интрагломерулярного давления для поддержания стабильности клубочковой фильтрации достигается за счет вазоконстрикции эфферентной артериолы. Однако, в перспективе этот компенсаторный процесс достаточно быстро истощается, так как сопровождается увеличением ОПСС, которое, в свою очередь сопровождается уменьшением перфузии почек.

Активация симпатической нервной системы и РААС также индуцируют задержку натрия и воды, таким образом, вызывая гиперволемию и повышение венозного давления, в том числе в почках [68]. Увеличение внутрипочечного венозного давления способствует снижению СКФ посредством нескольких механизмов, описанных ниже и может становиться наиболее важным гемодинамическим фактором в плане ухудшения функции почек на стадии декомпенсации СН.

Анемия, другие сопутствующие заболевания при СН, лекарственные средства, такие как блокаторы РААС или нестероидные противовоспалительные препараты и циклоспорин, используемые для лечения сопутствующей патологии, могут способствовать ухудшению почечной функции [52].

При интерпретации результатов обсервационных исследований нередко возникают трудности, связанные с тем, что механизмы задержки жидкости и дисфункции почек при СН, изучают у пациентов, получающих (иногда длительное время) лечение диуретиками, ингибиторами РААС, бета-блокаторами. Подобная терапия оказывает многогранное и весьма серьезное воздействие на изучаемые механизмы. В конце 1980 и начале 1990-х, был проведен ряд исследований [17,18,22] на больных с тяжелой хронической СН, которые никогда не получали какого-либо фармакологического лечения. У этих больных была снижена систолическая функция ЛЖ, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) был увеличено в два раза, однако АД оставалось в пределах нормального диапазона. Было отмечено вариабельное увеличение уровня некоторых гормонов, в том числе норадреналина, альдостерона, предсердного натрийуретического пептида и активности ренина плазмы. Уровень антидиуретического гормона был нормальным, но по сравнению с низким содержанием натрия в сыворотке крови оказывался значительно повышенным. Также отмечалось снижение почечного кровотока и СКФ, и значительное увеличение количества общей воды, объема циркулирующей крови, внеклеточного объема и общего натрия.

На основе этих данных последовательность событий, приводящих к задержке натрия и воды и развитию почечной дисфункции у больных с тяжелой СН представляется следующим образом. Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ приводит к снижению СВ, что сопровождается активацией барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты. Повышается симпатический тонус, с последующей активацией РААС. Выделению антидиуретического гормона также способствуют и неосмотические стимулы. Преобладающим эффектом нейрогормональной активации является вазоконстрикция с увеличением ОПСС, более выраженная в висцеральных сосудах. Снижение почечного кровотока не пропорционально снижению СВ и проявляется в большей степени. Диссоциация между уменьшением СВ и почечным кровотоком означает, что ауторегуляторный потенциал почек при СН может быть исчерпан. СКФ также снижается, но в меньшей степени, чем почечный кровоток, что свидетельствует о большей вазоконстрикции эфферентной артериолы. Изменения в почечной гемодинамике инициируют реабсорбцию натрия и воды, увеличивают внеклеточный объем и вызывают высвобождение натрийуретических пептидов. Результатом этих патофизиологических эффектов является сохранение нормального или слегка уменьшенного артериального давления у нелеченных пациентов. Таким образом, компенсаторные механизмы, направленные на сохранение АД, частично связаны с увеличением ОПСС и частично с расширением объема крови. К сожалению, при этом страдает выделительная функция почек.

Гемодинамические параметры, как правило, не очень хорошо коррелируют с наличием или развитием почечной дисфункции. По данным исследования ESCAPE [97] ни один из классических базовых гемодинамических параметров, таких как СВ, давление заклинивания капилляров, или ОПСС не коррелирует с СКФ или креатинином сыворотки. Только венозное давление в правом предсердии достоверно коррелирует с сывороточным креатинином (р = 0,17, P = 0,03) и СКФ (р = -0.19, P = 0,01) [13]. Что еще более важно, ни один из параметров гемодинамики не коррелирует с ухудшением функции почек (увеличение креатинина в сыворотке крови> 0,3 мг / дл) [64].

Хотя изменение почечного кровотока и СКФ при СН являются во многом результатом действия нейрогуморальных факторов, направленных на поддержание АД, увеличение венозного давления может иметь важные последствия для почечной перфузии. Известно, что высокое центральное венозное давление (ЦВД) и даже высокое внутрибрюшное давление, например при асците, может уменьшать СКФ [24,44,67]. Исследования на животных показали, что последовательное увеличение почечного венозного давления примерно на 20-25 мм рт.ст. в изолированных собачьих или крысиных почках, вызывает значительное снижение почечной перфузии, сопровождающееся резким падением СКФ, экскреции натрия и воды [19]. Предполагается, что увеличение венозного давления расширяет венулы, окружающие дистальную часть нефрона. Это приводит к сдавлению канальцев, увеличению внутриканальцевого давления и поступлению жидкости в интерстиций. Результатом увеличения давления интерстициальной жидкости является венозный застой и интерстициальная гипоксия. Почечная функция быстро возвращалась к норме после снижения венозного давления.

Увеличение внутрипочечного венозного давления уменьшает градиент артериовенозного давления в почках, что, в свою очередь, приводит к снижению СКФ [46]. В почках здорового человека эти изменения могут активировать миогенную и тубулогломерулярную ауторегуляцию для стабилизации СКФ [17]. Поскольку почки имеют жесткую капсулу, увеличение венозного давления, вероятно, также повышает почечное интерстициальное давление и, следовательно, давление в почечных канальцах. Так как внутриканальцевое давление является одним из важных факторов, действующих на клубочковую фильтрацию, любое увеличение давления внутри канальцев будет приводить к снижению фильтрации и уменьшению СКФ [67]. Однако неясно, какую роль играют данные механизмы при СН у пациентов с симпатической и РААС активацией, когда почечная перфузия и СКФ уже нарушены. Тем не менее, у пациентов с асцитом или повышенным ЦВД, проведение парацентеза или ультрафильтрации улучшает функцию почек [17]. Исследования, проведенные на людях, также показали, что увеличение центрального венозного давления и давления в правом предсердии связаны с ухудшением функции почек и увеличением смертности. Damman и его коллеги [44] продемонстрировали, что увеличение венозного давления является независимой детерминантой клубочковой фильтрации у больных с сердечной недостаточностью. В этом исследовании низкая скорость клубочковой фильтрации наблюдалась у больных со снижением почечного кровотока и высокими цифрами давления в правом предсердии.

Взятые вместе, эти экспериментальные, эпидемиологические и клинические исследования решительно поддерживают мнение, что почечное венозное давление является важным фактором, определяющим перфузию почек и СКФ. Повышение венозного давления может инициировать порочный круг, вызывая задержку натрия, расширение объема плазмы, и дополнительное увеличение венозного давления. Увеличение почечного венозного давления будет снижать давление клубочковой фильтрации, в то время как давление в пространстве Боумена будет возрастать. Кроме того, венозный застой в почках активизирует как РААС, так и СНС и индуцирует тубулоинтерстициальное воспаление, которое может способствовать прогрессирующему снижению СКФ.

В дополнение к воздействию на гемодинамику, высокое системное венозное давление может активировать эндотелиальной дисфункцию с продукцией активных форм кислорода, TNF- α, эндотелина-1, ИЛ-6 и других цитокинов, каждый из которых вносит свой вклад в развитие почечной дисфункции [37].

Сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, атеросклероз и сахарный диабет способствуют высокой распространенности почечной дисфункции у кардиологических больных, так как эти факторы риска являются превалирующими у обеих категорий больных [11]. Кроме того, диагностические и терапевтические процедуры, такие как, например, коронарография, могут ухудшать функцию почек из-за нефротоксичности радиологических контрастных агентов [24]. Проводимое лечение также может влиять на почечную гемодинамику и изменять работу почек.

Таким образом, нарушение внутрипочечной гемодинамики рассматривается, как основной фактор в развитии дисфункции почек у больных с острой и хронической патологией сердечно-сосудистой системы и тесно связан с нейрогуморальной активацией.

В дополнение к гемодинамическим механизмам в патогенезе КРС определенную роль могут играть и такие факторы, как, например, врожденный и адаптивный иммунитет, воспаление и оксидативный стресс [33,109].

Недавние исследования подчеркнули важность как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа в перекрестном повреждении сердца и почек [122]. Предполагаемые механизмы врожденного иммунного ответа в патогенезе КРС включает активацию Toll-подобных рецепторов и высвобождение АФК. Воспалительные механизмы стимулируют экспрессию молекул адгезии в почечных эндотелиальных клетках, что приводит к отложению иммунных комплексов [122]. Ранняя воспалительная реакция инициируется при непосредственном контакте между эндотелиальными клетками в капиллярах клубочков и повреждающих агентов, которые ответственны за дезорганизацию целостности эндотелиальной стенки за счет нарушения межклеточных контактов [37]. Таким образом, эндотелиальная дезинтеграция приводит к увеличению проницаемости сосудов и способствует инфильтрации лейкоцитами и воспалении почечной паренхимы. Моноциты играть ключевую роль в координации воспалительных механизмов в патогенезе сердечной недостаточности. Действительно, активированные макрофаги и моноциты являются основными источниками цитокинов, ответственных за воспалительных изменения в сердечной мыщце.

За последние 30 лет, накоплено большое количество доказательств о роли воспалительного ответа в патогенезе сердечной недостаточности [122]. Было обнаружено, что целый ряд цитокинов выделяется при ишемическом или механическом повреждении кардиомиоцитов. В дополнение к повреждению миоцитов, цитокины могут вызывать и повреждение почек. В почках, эпителий канальцев является основным местом действия цитокинов и их повреждающего эффекта.

Окислительный стресс является общим механизмом, который участвует в клеточном повреждении [109]. Активация окислительного стресса происходит во многих клинических ситуациях, связанных, в первую очередь, с ишемией и реперфузией [122]. Образование активных форм кислорода возникает при КРС вследствие экспрессии НАДН-оксидазы и НАДФН-оксидазы под влиянием ангиотензина II [67,109,122]. Ряд исследований продемонстрировали такую активность в клетках гладких мышц сосудов, кардиомиоцитах и в клетках почечных канальцев. АФК, в частности, супероксиды, участвуют в почечных и сердечно-сосудистых структурных и функциональных нарушениях [121]. Оксидативный стресс приводит к секреции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α, а также к привлечению лейкоцитов [122]. Кроме того, некоторые исследования показали, что эффект НАДФН-оксидаза - опосредованного выброса АФК может быть ослаблен за счет ингибирования ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [116]. Кардиоренальные патофизиологические взаимодействия приводят к переизбытку образования АФК и нарушению нормальных клеточных окислительных реакций. Важно подчеркнуть, что оксидативный стресс может играть потенциально обратимую роль. Таким образом, более глубокое понимание клеточных и митохондриальных путей, участвующих в оксидативном стрессе, является необходимым для разработки новых, более эффективных терапевтических стратегий и улучшения выживаемости пациентов с КРС.

Помимо описанных выше механизмов, имеющих место при КРС, у пациентов с МС существуют дополнительные факторы, способствующие развитию патологических процессов в кардиоренальной оси. В первую очередь, к ним относятся инсулинорезистентность и висцеральное ожирение. Наличие резистентности к инсулину, по-видимому, имеет определенное значение при сердечной недостаточности [100]. Нарушение действия инсулина, снижение биодоступности оксида азота (NO) и увеличение оксидативного стресса приводят к неадекватному ремоделированию ткани миокарда и интерстициальному фиброзу, которые способствуют нарушению диастолического расслабления [102].

Недавние работы [102,114] выявили сильную связь между ожирением и наличием протеинурии и / или сниженной функцией почек с или без наличия резистентности к инсулину. Одним из потенциальных механизмов, способствующим прогрессированию болезни почек при ожирении является клубочковая гиперфильтрация [114]. Развитие гиперфильтрации связывают с увеличением уровня лептина и других адипокинов, которые, как считают, стимулируют производство альдостерона надпочечниками [6,126]. В свою очередь, гиперфильтрация может приводить в будущем к клубочковому и тубулоинтерстициальному фиброзу и прогрессированию заболевания почек [27].

# Влияние ХБП на повреждение сердца и сосудов

Пациенты с ХБП имеют значительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. При ХБП С3а стадии, риск смерти из-за сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем риск достижения тПН и необходимости заместительной почечной терапии [24]. Как следствие, предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний является серьезной проблемой для нефрологов.

ССЗ и ХБП имеют много сходных факторов риска. Сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, избыточная масса тела являются классическими факторами риска ССЗ и все связаны с развитием ХБП [27]. При ХБП СКФ и альбуминурия являются сильными независимыми факторами риска ССЗ, даже после поправки на традиционные факторы риска [60].

Почки играют важную роль во многих физиологических процессах, таких как регуляция состава электролитов и воды, артериального давления, детоксикации, активации РААС, СНС, синтеза кальцитриола и эритропоэтина. Следовательно, изменения в работе почек могут привести к метаболическим и функциональным нарушениям во многих органах, в том числе в сердце и сосудах.

Как следствие, оказывается, что спектр ССЗ у пациентов с ХБП отличается от популяции без ХБП [24]. В то время, как ишемическая болезнь сердца является основной сердечно-сосудистой причиной смерти в общей популяции, на первичные аритмии приходится около 50% сердечно-сосудистых смертей в популяции пациентов с тПН, получающих диализ [106].

Сосудистые изменения при ХБП на начальных этапах включают увеличение толщины сосудов и кальциноз интимы и медии [37]. Увеличение жесткости артериальной стенки, измеряемой с помощью определения скорости пульсовой волны, предсказывает смертность у пациентов с тПН [42].

Эндотелиальная дисфункция, признанная одним из начальных механизмов развития атеросклероза, способствующая увеличению риска сердечно-сосудистой смертности, развивается уже на ранних стадиях ХБП [24]. Асимметричный диметиларгинин (АDМА) является конкурентным ингибитором NO-синтазы. Он ассоциирован с утолщением интимы-медии, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), прогрессированием заболевания почек и сердечно-сосудистой смертностью [136]. Уровень ADMA повышается при заболеваниях почек и вместе с другими уремическими токсинами, которые накапливаются при заболеваниях почек, может быть важным фактором эндотелиальной дисфункции и сосудистых изменений у пациентов с ХБП.

ХБП вызывает сложные расстройства минерального обмена, особенно когда СКФ падает ниже 45 мл/мин/1,73 м2 [121]. Результатом является деминерализация костей и кальцификация мягких тканей, включая сосудистые структуры, миокард и сердечные клапаны, что приводит к увеличению артериальной жесткости, высокому пульсовому давлению и ГЛЖ. Дефицит витамина D, гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз, и повышенная продукция фактора роста фибробластов 23 (FGF23) являются независимыми предикторами сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП [24].

При ХБП происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов, влияющих на функцию эндотелия и липидный профиль [34]. ХБП также связана с окислительным стрессом [104]. Почечная дисфункция оказывает влияние на компоненты плазмы и эндотелиальные структуры, что способствует сосудистому повреждению и вызывает воспалительную реакцию [24]. Типичный липидный профиль пациентов с ХБП включает повышенные уровни триглицеридов и низкий уровень холестерина ЛПВП [41]. Сывороточный уровень липопротеина (а) увеличивается у пациентов со сниженным СКФ, поскольку он обычно элиминируется почками. Уровень ХС ЛПНП зачастую ниже, чем в общей популяции, но циркулирующие частицы ЛПНП уязвимы к окислению и гликозилированию, что, возможно, делает их более атерогенными.

Кардиальные изменения при ХБП, представлены, в первую очередь, артериальной гипертензией, которая служит одним из основных предикторов ГЛЖ, выявляемой у 75% пациентов, начавших заместительную почечную терапию. Гипертрофия миокарда у пациентов с ХБП также затрагивает также и правый желудочек, указывая на то, что в процессе ремоделирования миокарда участвуют не только гемодинамические факторы [24]. Ремоделирование миокарда отмечается уже на ранних стадиях ХБП [121]. При гистологическом исследовании у больных с уремией выявляют не только гипертрофию кардиомиоцитов, но и чрезмерное разрастание интерстициальной фиброзной ткани. Сосудистые изменения, нейрогормональная активация, анемия и гипоперфузия ткани миокарда, все эти факторы способствуют развитию ГЛЖ и интерстициальному фиброзу. Заболевания почек сопровождаются ремоделированием миокарда, независимо от известных факторов риска, что делает пациентов с ХБП предрасположенными к аритмиям и развитию СН.

Как следствие прогрессирующих сердечных и сосудистых изменений у пациентов с ХБП может возникнуть ишемия миокарда и симптомы стенокардии без доказательств окклюзии коронарной артерии. Ишемия миокарда способствует дальнейшему фиброзу миокарда и склонности к сердечным аритмиям.

# Клинический и инструментальный подходы в диагностике КРС

Диагноз КРС 2 типа должен быть основан на клинической картине СН с сохраненной или сниженной фракцией выброса левого желудочка по данным ЭХОКГ в совокупности с биохимическими признаками дисфункции почек, начало или прогрессирование которой вторично по отношению к застойной СН [24,47,121]. Традиционно СКФ остается стандартом для суммарной оценки функции почек. Тем не менее, измерение СКФ в режиме реального времени, по-прежнему, затруднено в условиях ХСН [47]. Кроме того, креатинин является несовершенным показателем, что влечет за собой существенные ограничения. Во-первых, сывороточный креатинин взаимосвязан непосредственно с величиной СКФ и не позволяет дифференцировать клубочковое и канальцевое повреждение [41]. Во-вторых, повышение креатинина в крови запаздывает по отношению к развитию дисфункции почек [47]. Кроме того, уровень креатинина зависит от ряда факторов, таких как возраст, пол, этническая принадлежность и мышечная масса [42]. Следовательно, у больных, госпитализированных с СН, особенно женщин и пожилых людей, у которых часто снижена мышечная масса, нормальный уровень креатинина может помешать раннему выявлению ХБП. Однако, несмотря на серьезные недостатки и существенные ограничения, в клинической практике определение уровня сывороточного креатинина не имеют альтернатив для оценки почечной функции в острой ситуации [8]. Лабораторные данные, которые являются полезными для лучшего диагностического определения повреждения почек, представлены альбуминурией, анемией или их сочетанием. Кроме того, в последнее время, исследователи подчеркивают возможность увеличения точности диагностики КРС путем комплексной оценки биохимических маркеров повреждения почек.

# Биомаркеры повреждения почек

Идентификация канальцевых биомаркеров повреждения почек способствовала выяснению того факта, что тубулоинтерстициальные нарушения чаще всего предваряют клубочковые у кардиологических больных [45].

1. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL)

NGAL, вероятно, наиболее перспективный биомаркер для обнаружения тубулярного повреждения [64]. Он состоит из 8 бета-нитей, образующих бета-бочку, которая связывает и транспортирует низкомолекулярные вещества [84]. У людей, NGAL имеет массу 25 кДа и состоит из 178 аминокислот [93]. NGAL экспрессируется нейтрофилами и эпителиальными клетками, в том числе в проксимальных канальцах [99]. Предполагается, что липокалин участвует в связывании сидерофоров (небольшие молекулы-переносчики железа) [68].

Исследования, проведенные на мышиных моделях ишемии почек, показали, что экспрессия NGAL увеличивалась на ранних стадиях, и он обнаруживался в моче в течение 2 ч после ишемии [93]. Физиологическая роль NGAL в этой ситуации может быть связана с уменьшением апоптоза и увеличением нормальной пролиферации клеток канальцев [63]. NGAL может также повышать доставку железа и вызывать up-регуляцию гемоксигеназы-1, тем самым дополнительно защищая клетки канальцев [64]. Существует потенциальная возможность использования липокалина в качестве нефропротективного агента в остром периоде ишемического повреждения почек [59]. На мышиной модели ишемического повреждения почек, внутривенное введение очищенного рекомбинантного NGAL, вводимого до, во время или после ишемии приводило к заметному улучшению морфологического и функционального состояния канальцев с сокращением числа апоптотических клеток и увеличению их пролиферации после ишемического повреждения.

Многие клинические исследования продемонстрировали возможность использования NGAL для раннего выявления ОПП, в том числе в кардиохирургии, отделениях интенсивной терапии и отделении неотложной помощи [64,83,84]. Репрезентативное исследование рассматривало эффективность NGAL в качестве раннего биологического маркера ишемического повреждения почек у 70 детей, перенесших искусственное кровообращение [93]. Последовательные анализы мочи и крови анализировали с помощью вестерн-блоттинга и ELISA для экспрессии NGAL. Для начала определяли наличие ОПП, как увеличение на 50% сывороточного креатинина по сравнению с исходным. Постановка диагноза на основании сывороточного креатинина была возможна только через 1-3 дней после проведения искусственного кровообращения. Мочевой NGAL вырос в среднем от 1,6 мкг / л в начале исследования до 147 мкг / л через 2 ч после искусственного кровообращения, а концентрация в сыворотке повышалась в среднем от 3,2 мкг / л в начале исследования до 61 мкг / л через 2 часа после проведения процедуры. Недавний систематический обзор и мета-анализ [59] диагностической и прогностической ценности NGAL при ОПП изучили данные 19 исследований из 8 стран с участием 2538 пациентов, из которых 19,2% имели ОПП. Диагностическая точность NGAL крови была такой же, как и у мочевого NGAL. NGAL имел лучшую прогностическую ценность у детей по сравнению со взрослыми. NGAL также оказался полезен для прогнозирования как заместительной почечной терапии, так и смертности в стационаре.

Существует множество ситуаций, когда измерение уровня NGAL может быть полезно - сепсис, олигурия, рентгенконтрастные процедуры, искусственное кровообращение и политравма [64]. NGAL также может быть полезным в плане мониторинга заболеваний почек - волчаночного нефрита, нефропатии IgA и поликистоза почек [41].

2. Цистатин С

Цистатин С – белок с молекулярной массой 13,3 кДа, член суперсемейства ингибиторов цистеиновых протеаз, который синтезируется с постоянной скоростью всеми клетками, содержащими ядра [64]. Цистатин С свободно фильтруется в клубочках и не реабсорбируется, хотя может метаболизироваться почечными канальцами, что ограничивает полезность его измерения в моче [121]. Предполагалось, что уровень биомаркера не зависит от пола, возраста или мышечной массы, однако, в ряде исследований было выявлено, что более высокие его концентрации отмечаются у лиц старших возрастных групп, а также у мужчин, имеющих большую мышечную массу [56].

В проспективном исследовании, продолжавшемся более 20 лет [48] было выявлено, что сывороточный цистатин C является более точным показателем оценки СКФ по сравнению с креатинином. Измерение цистатина С позволяет на ранних этапах выявлять ОПП по сравнению с креатинином сыворотки. У 85 пациентов с высоким риском развития ОПП, определенным на основании критериев RIFLE, ежедневно измеряли креатинин сыворотки и цистатин С [65]. У 44 пациентов развилось ОПП, при этом увеличение цистатина С (> 50% от исходного уровня) предшествовало повышению креатинина в среднем на 1,5 дня. В другом исследовании [77] было показано, что цистатин С значительно возрастал в первые 12 ч после операций с использованием искусственного кровообращения только у тех больных, у которых развитие ОПП впоследствии было подтверждено на основании динамики концентрации сывороточного креатинина. Уровень цистатина С увеличивается несколько позже, по сравнению с NGAL. Так в нескольких исследованиях у взрослых [64,84] выявили более ранний подъем в моче (4 ч) и плазме (2 ч) NGAL по сравнению с более поздним увеличением концентрации цистатина С (8-24 ч). Измерение цистатина С страдает от недостатка стандартизации анализа, что ограничивает обобщаемость многих результатов исследования [99].

3. Молекула почечного повреждения-1 (KIM-1)

Молекула почечного повреждения-1 (KIM-1) представляет собой трансмембранный белок, который в больших количествах экспрессируется в дедифференцированных эпителиальных клетках проксимальных канальцах после ишемического или токсического повреждения и не обнаруживается в нормальной ткани [41]. Мочевая форма КIМ-1 также имеет значение в дифференциации между истинным острым некрозом канальцев и другими видами повреждения почек, такими как преренальная азотемия и ХБП [64].

В перекрестном исследовании на 44 пациентах с различными заболеваниями почек [99], концентрации КIМ-1 в плазме были значительно выше у пациентов с ХБП, чем в контрольной группе или у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей. Недавно было проведено исследование по выявлению повреждения почечных канальцев после прекращения и возобновления терапии диуретиками у больных с хронической СН [43]. В этом случае, как оказалось, КIМ-1 предпочтительнее других маркеров канальцевого повреждения, таких как NGAL и N-ацетил- β-D-глюкозаминидазы (NAG). Уровни КIМ-1 значительно увеличивались уже через 8 ч после прекращения приема диуретиков, оставались повышенными в течение 72-часового периода и возвращались к норме через 4 ч после возобновления терапии фуросемидом. Хотя первые результаты использования КIМ-1 в качестве биомаркера почечного повреждения многообещающи, необходимы крупные исследования для одобрения его широкого клинического применения.

4. Другие биомаркеры

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) является медиатором воспаления, который экспрессируется в проксимальных канальцах и может быть измерен в моче как ранний маркер повреждения канальцев [64]. Концентрации увеличиваются через 6 ч после искусственного кровообращения у больных с диагностированным впоследствии ОПП [92]. ИЛ-18 является более специфичным маркером для ишемического инсульта и не изменяется при хронической болезни почек, инфекции мочевых путей или действии нефротоксинов [99]. Кроме того, в литературе встречаются данные, что изменение концентрации ИЛ-18 не сказывается на диагностике ОПП после операции на сердце, а оказывается лишь неспецифическим маркером ассоциированного системного воспаления [41].

Остеопонтин является секретируемым гликопротеином, который синтезируется в костях и эпителиальных тканях [64]. Он имеет различные функции, которые включают в себя регулирование активности остеокластов, формирование почечный камней, накопление макрофагов, защита клеток от апоптоза и некоторые иммунные функции [99]. Совсем недавно, была определена его роль в качестве биомаркера повреждения канальцев. В почках остеопонтин находится, в основном, в петле Генле и дистальных канальцах в нормальных почках, и может экспрессироваться во всех сегментах канальцев и клубочков после повреждения почек, и играть роль в почечной репарации [99]. Одно исследование [83] на критически больных пациентах с ОПП, требующих ЗПТ, показало, что базовые уровни остеопонтина в этой когорте были значительно повышены по сравнению с критически больными контрольной группы без ОПП. Кроме того, уровни остеопонтина в начале ЗПТ оказались сильным предиктором смертности с чувствительностью 100% и специфичностью 61% для значения в 577 нг / мл.

N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (НАГ) является лизосомальным ферментом, при этом ее большой размер (130 кДа) не позволяет проходить через клубочковый фильтр, и, таким образом, определение НАГ в моче, может говорить о повреждении клеток проксимальных канальцев [41]. Несмотря на это, клинические испытания НАГ дали неоднозначные результаты. Исследование на кардиохирургических больных [83] показало, что НАГ слабо коррелировал с развитием ОПП. Тем не менее, у пациентов с хронической СН и ХБП, НАГ оказался более сильным маркером канальцевого повреждения (р <0,001) [99].

* + 1. **Миокардиальные биомаркеры при ХБП**

Сердечные биомаркеры становятся все более доступными в последние годы для диагностики заболеваний сердца и прогнозирования их исхода. Тропонин Т (ТnТ) и I (TnI), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и proBNP установлены в качестве биомаркеров повреждения клеток миокарда у популяции без ХБП, будучи чувствительными диагностическими маркерами острого коронарного синдрома и СН [39]. Оба маркера также являются чувствительными предикторами сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин, и как предполагается, позволяют выявить субклинические патологические изменения в сердечной мышце. Интерпретация результатов у больных с ХБП более трудна, поскольку оба пептида, как считается, зависят от почечного клиренса и увеличение уровней у больных с почечной дисфункцией можно объяснить их аккумуляцией [24]. Тем не менее, появляется все больше доказательств, что повышенные уровни TnT и BNP / proBNP отражают сердечно-сосудистые нарушения, такие как ГЛЖ, дисфункцию миокарда и увеличение постнагрузки даже в популяции пациентов с ХБП [24,47,64]. Таким образом, эти биомаркеры могут предоставить важную диагностическую и прогностическую информацию даже у пациентов с ХБП и должны быть оценены.

* + 1. **Основные возможности лечения КРС 2 типа**

Хотя имеются клинические рекомендации по терапии как СН, так и ХБП, согласованных рекомендаций по лечению пациентов с КРС, по-прежнему, не разработано [11]. Терапевтические подходы к пациентам с ХСН являются сложными и направлены на устранение и лечение основной причины и / или болезни, приводящей к повреждению сердечно-сосудистой системы и прогрессированию СН. Приверженность к лечению и изменение образа жизни (диета и питание, отказ от курения, физические упражнения) являются важной стратегией при ХСН.

Роль блокады РААС с использованием ингибиторов АПФ, БРА, прямых ингибиторов ренина при КРС остается не до конца ясной [121]. В то время как большинство из этих препаратов вызывают острое падение СКФ за счет дилятирующего влияния на эфферентную артериолу, ингибиторы АПФ и БРА имеют долговременные рено- и кардиопротективные эффекты. Кроме того, участие РААС в оксидативном стрессе, и, в свою очередь, ее блокада с помощью ингибиторов АПФ или БРА, может предотвратить развитие КРС [109]. Был проведен ряд исследований у пациентов с ХСН, в которых производили блокаду РААС. Исследовали как с ингибиторы АПФ (иАПФ), так и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). В исследовании SOLVD [116] по применению эналаприла при ХСН, ухудшение СКФ от исходного было немного больше в группе эналаприла по сравнению с плацебо через 14 дней терапии. В то время как раннее ухудшение функции почек было связано с увеличением смертности в группе плацебо, в группе эналаприла такая закономерность не прослеживалась. В сходном исследовании, у больных сахарным диабетом, было показало уменьшение протеинурии у пациентов, получающих лечение эналаприлом [32]. Дополнительный многофакторный анализ выявил, что, несмотря на более высокую частоту ухудшения функции почек в группе эналаприла в начале лечения, никакого риска долгосрочного ухудшения СКФ по сравнению с плацебо не отмечается. В исследовании CONSENSUS [86] среднее увеличение креатинина составило 10-15% на терапии эналаприлом. В исследовании VALHEFT [16] также наблюдали незначительное снижение СКФ у пациентов, принимающих валсартан (-3.9 против плацебо). Наличие протеинурии было связано с увеличением риска смертности на 28%. В исследовании CHARM-Added [65] ​​по применению кандесартана было выявлено повышение риска смерти на 62 и 76% у пациентов с микро- и макроальбуминурией, соответственно. Кандесартан не влиял на уровень протеинурии. Происходящее в начале лечения иАПФ и БРА ухудшение функции почек часто оказывается транзиторным и обратимым [116]. Однако пациенты с ХБП или стенозом почечной артерии имеют более высокий риск снижения СКФ, поэтому для них рекомендуется тщательный мониторинг функции почек [12]. Если происходит снижение функции почек, требуется исключение других вторичных причин, таких как чрезмерный диурез, стойкая гипотония, применение нефротоксичных средств или заболевание почек. Побочным эффектом данных препаратов является гиперкалиемия, что, в некоторых случаях, требует обязательного назначение диеты.

Подобно блокаторам РААС, бета-блокаторы за счет угнетения активности СНС имеют могут снижать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и замедлять темпы ремоделирования миокарда. Однако при КРС их роль ограничена вследствие измененной гемодинамики [121].

Лечение ХСН с помощью прямых ингибиторов рецепторов альдостерона привело к значительному улучшению в плане выживания пациентов и снижению числа госпитализаций [130]. В исследовании RALES [127] было показано, что при использовании спиронолактона ухудшение функции почек наблюдалось у 17% пациентов по сравнению с 7% в группе плацебо. Однако, несмотря на это, преимущества в отношении снижения смертности были существенными. Креатинин сыворотки увеличился на 0,05-0,1 мг/дл после 1 года наблюдения в группе спиронолактона без значительного изменения в группе плацебо. В исследовании EPHESUS [131], в котором изучалось применение эплеренона у постинфарктных пациентов с ХСН, наблюдалось увеличение креатинина на 0,06 мг/дл после 1 года и на 4,6 мг/дл после 2 лет наблюдения, в то время как в группе плацебо было выявлено увеличение только на 2.7 мг/дл. Снижение маркеров синтеза коллагена после лечения спиронолактоном предполагает, что активность формирования фиброза, как в почках, так и в миокарде, может быть снижена при использовании антагонистов рецепторов альдостерона [129].

Ингибиторы РААС, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона значительно снижают смертность и темпы прогрессирования ХСН [12]. Оптимальный подход заключается в сочетании ингибиторов АПФ и бета-блокаторов с титрованием дозы каждого из препаратов, с последующим добавлением антагонистов альдостерона в зависимости от клинического состояния пациента. У пациентов, которые не могут переносить данные препараты, возможно использование гидралазина и нитратов в качестве основной терапии [12].

Пациенты с ХБП, как правило, исключаются из рандомизированных клинических исследований по ХСН, что является одной из причин отсутствия четких рекомендаций при сочетании СН и ХБП [24]. В типичных случаях, данные пациенты отличаются гиперволемией, что подразумевает более интенсивное лечение диуретиками [43]. Тиазидные диуретики менее эффективны, по сравнению с петлевыми, поэтому назначение последних является более предпочтительным. Для увеличения натрийуреза, в некоторых случаях увеличивают дозы петлевых диуретиков, однако такой подход связан с худшими исходами, поэтому рекомендуется комбинировать петлевые диуретики с антагонистами альдостерона, амилоридом или тиазидами [12].

Несмотря на то, что диуретики играют важную роль в симптоматическом лечении СН, их эффективность ограничена в связи с наличием к ним резистентности при КРС [121]. При гипоперфузии почек может возникнуть необходимость в уменьшении дозы диуретиков, вместе с тем, наличие венозного застоя, напротив, требует увеличения диуреза для борьбы с гиперволемией [43]. Поэтому у таких пациентов необходима тщательная оценка адекватности водного баланса в сочетании с методами определения центральной гемодинамики. Однако, техническое выполнение подобного плана мониторинга в настоящее время вряд ли возможно широко внедрить в клиническую практику.

В нескольких исследованиях [42,123] проводили оценку фармакологических возможностей использования натрийуретических пептидов для лечения СН. Свойственные им натрийуретический и акваретический эффекты позволяют думать об этой группе веществ, как о препаратах первой линии терапии. Несиритид – рекомбинантный натрийуретический пептид – уменьшает пред- и постнагрузку и легочное сосудистое сопротивление за счет увеличения диуреза [121]. Тем не менее, результаты ни одного из исследований не показали преимуществ его применения для функции почек. Более того, результаты опубликованного мета-анализа свидетельствуют о негативном влиянии несиритида на почечные исходы [121]. В одном исследовании [121], несиритид по сравнению с плацебо не оказывал никакого влияния на скорость клубочковой фильтрации, количество мочи и выведение натрия у пациентов с КРС.

В ответ на введение диуретиков, которые блокируют реабсорбцию натрия и хлоридов, в macula densa секретируется аденозин, в результате чего сужается афферентная артериола и снижается СКФ. Антагонизм аденозина может иметь значение для сохранения функции почек при КРС. В настоящее время идет исследование препарата KW-3902, антагониста рецепторов аденозина, который по имеющимся данным улучшает функцию почек и уменьшает устойчивость к диуретикам у пациентов с КРС [55].

В конце 1990-х для лечения СН были предложены антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) [121]. Тем не менее, первоначальный энтузиазм предполагаемого терапевтического потенциала АРЭ при СН значительно снизился после неблагоприятных исходов, полученных в ходе исследования ENABLE по использованию бозентана (неселективный АРЭ) в большой когорте пациентов с тяжелой СН [74]. По данным этого исследования, лечение бозентаном, по-видимому, влечет за собой риск раннего ухудшения СН в результате задержки жидкости. Было отмечено, что использование еще более низких доз бозентана или более агрессивная терапия с подключением диуретиков может предотвратить эти неблагоприятные явления. В настоящее время, бозентан или других АРЭ применяются исключительно для лечения легочной гипертензии, при условии, что она не связана с недостаточностью левого желудочка [47].

Серелаксин является рекомбинантной формой человеческого релаксина-2, и вызывает адаптивные сердечно-сосудистые эффекты во время беременности, которые могут быть полезны у пациентов с СН, в основном через NO - зависимую вазодилатацию [47]. Серелаксин показал обнадеживающие результаты в лечении СН, даже осложненной почечной дисфункцией [91]. Однако одобрение использования данного препарата при лечении СН было отклонено по причине отсутствия рандомизированных клинических исследований по его эффективности.

Основным показанием для использования изолированной ультрафильтрации (IUF) у пациентов с КРС является быстрая коррекция перегрузки жидкостью, когда высокие дозы диуретиков в сочетании с инотропными агентами или без них оказываются неэффективными [47]. Побочные реакции и устойчивость к диуретикам вызвали необходимость изучения возможности использования IUF вместо диуретиков [51]. Эта процедура требует назначения антикоагулянтов. При IUF вода перемещается через полупроницаемую мембрану в фильтре с помощью конвективного процесса, который запускается разностью гидростатического давления по разные стороны мембраны. Растворенные в воде вещества, молекулы которых меньше, чем поры мембраны, такие как мочевина и электролиты, удаляются одновременно и в той же концентрации, в какой они содержатся в плазме крови. Объем жидкости, удаленной при помощи IUF можно точно предсказать, поскольку она определяется заранее посредством регулировки параметров прибора. В отличие от диуретиков ультрафильтрация не вызывает активации macula densa, поскольку удаление жидкости достигается через механизм, который не связан с мочевыводящим трактом или хеморецепторным аппаратом macula densa [47].

Хотя использование инотропных препаратов при систолической СН может улучшить сердечный выброс, побочные эффекты этих препаратов, в том числе аритмии и ишемия миокарда, ограничивают их применение. Так исследование OPTIME-CHF показало [50] повышенную смертность и неблагоприятные исходы при использовании милринона. Также исследовалась эффективность левосимендана, ингибитора фосфодиэстеразы, при КРС. В одном исследовании [128], левосимендан улучшал СКФ по сравнению с добутамином. Однако другое исследование [91] добутамина и левосимендана не показало каких-либо преимуществ при использовании последнего. В связи с этим, роль инотропных препаратов при КРС остается неизвестной.

Воспаление, как было показано, играет важную роль в патофизиологии СН, как с точки зрения прогрессирования повреждения сердца, так и ухудшения клинического состояния. Воспаление также играет важную роль в патогенезе повреждение почек и прогрессирования ухудшения их функции. Это наблюдение вылилось в ряд исследований по применению ингибиторов ФНО α в лечении СН. Результаты исследований с инфликсимабом или этанерцептом оказались довольно разочаровывающими [42]. Хотя и наблюдали уменьшение плазменных уровней СРБ и ИЛ-6, никакого влияния на снижение смертности и улучшение других показателей выявлено не было.

* + 1. **Кардиоренальный синдром: нерешенные вопросы**

Кардиоренальные взаимоотношения широко распространены среди кардиологических пациентов, а функция почек является важным предиктивным фактором прогноза. Кроме того, поражение почек влияет на сердечно-сосудистую систему через специфические механизмы, которые не наблюдаются в общей популяции. Тем более что длительное время наличие почечной дисфункции не имеет выраженных клинических проявлений и жалоб со стороны пациента. На сегодняшний день, оценка почечной функции, в значительной степени, ограничивается традиционными биомаркерами, такими как креатинин, СКФ и экскреция альбумина с мочой, хотя и публикуются многочисленные исследования по возможностям новых биомаркеров повреждения почек. При этом известно, что наибольшая эффективность ренопротективной терапии проявляется на I – II стадии ХБП. Таким образом, требуется ранняя идентификация и надлежащее обращение с кардиоренальными больными, поскольку они имеют повышенный риск развития декомпенсации сердца и функции почек. Как следствие, они нуждаются в интенсивном динамическом лечении и наблюдении для поддержания почечной перфузии и волемического статуса. Расширение сотрудничества между нефрологами и кардиологами является оправданным для наилучшего контроля над этой группой пациентов.

Кроме того, остаются нерешенными некоторые важные вопросы в отношении терапии, касающиеся эффективности, безопасности и экономической эффективности различных классов препаратов и их комбинаций. Так при назначении диуретиков необходимо особенно тщательно следить за гемодинамическими параметрами и диурезом, и вовремя определять развитие резистентности к этим препаратам, которое нередко возникает при кардиоренальном синдроме. Продолжаются споры по поводу оптимальных доз и режимов назначения ингибиторов АПФ. Постоянно ведутся исследования по применению различных препаратов для лечения сердечной недостаточности, в том числе и у больных с ХБП. Однако исследования по использованию таких препаратов, как левосимендан, бозентан или несиритид, не выявили улучшения почечной функции при их назначении. Оказались разочаровывающими и данные исследований по лечению хронического воспаления, которое имеет не последнее значение в патогенезе кардиоренального синдрома.

1. **Материалы и методы исследования**

Ретроспективное поперечное когортное исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» в октябре 2015 – январе 2016 года. Были изучены истории болезни 100 пациентов кардиологического профиля, из них 45 мужчин и 55 женщин, средний возраст которых составил 58,5±10,4 лет. У 95 человек диагностирована ИБС, у 98 АГ. У 48 имелись признаки метаболического синдрома, у 46 кардиоренального синдрома 2 типа.

Пациентов распределили на 4 группы, в зависимости от наличия у них КРС и МС (табл. 4). В 1-ю группу были включены 35 пациентов без МС и КРС (группа контроля). Критериями включения в контрольную группу были: наличие ИБС и/или ГБ, осложненных ХСН, отрицательная проба на толерантность к глюкозе, СКФ более 60 мл/мин/1,73м2, отсутствие альбуминурии/протеинурии. Вторую группу составили 17 пациентов с КРС 2 типа, у которых отмечалось снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м2 и/или наличие альбуминурии/протеинурии. В 3-ю группу вошли 19 пациентов с МС без установленного диагноза ИБС и/или АГ, ХБП.

Для постановки диагноза метаболического синдрома использовали критерии в соответствии с рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Критерии МС включали нарушение углеводного обмена в виде нарушения гликемии натощак (≥ 6,1, но < 7 ммоль/л) или нарушения толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах ≥7,8 и < 11,1 ммоль/л), дислипидемию (ЛПВП<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин, триглицериды> 1,7 ммоль/л, повышение уровня общего холестерина >5,2 ммоль/л или/и ЛПНП>3,0 ммоль/л), избыточную массу тела (ИМТ >25 кг/м2) или ожирение (ИМТ >30 кг/м2) и наличие артериального давления ≥130/85 мм.рт.ст. Критериями КРС 2 типа было снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м2 и/или наличие альбуминурии/протеинурии. В 4-ю группу были включены 29 пациентов, у которых имелось сочетание МС и КРС 2 типа.

*Таблица 4. Характеристика исследуемых пациентов по группам*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Группа 1**  **N=35** | **Группа 2**  **N=17** | **Группа 3**  **N=19** | **Группа 4**  **N=29** |
| **ИБС** | 34 | 15 | 18 | 29 |
| **АГ** | 34 | 17 | 18 | 29 |
| **ХСН** | 35 | 17 | 19 | 29 |
| **МС** | 0 | 0 | 19 | 29 |
| **КРС** | 0 | 17 | 0 | 29 |

Анализировали данные анамнеза (с учетом эпизодов ОКС и ОИМ, а также стентирования и АКШ), максимальные цифры АД и АД при поступлении, длительность приема и дозы основных групп лекарственных препаратов (иАПФ, бета-блокаторы, диуретики, статины, сахароснижающие, антиагреганты), результаты рутинных лабораторных и инструментальных методов исследования (включая стресс - ЭХО-КГ и коронароангиографию). Дополнительно рассчитывали ИМТ, индекс коморбидности по CIRS, СКФ по формуле CKD – EPI. В таблице 5 приведена общая характеристика обследуемых пациентов по основным показателям.

Статистический анализ данных производили с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc», США). Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлена с использованием критерия Шапиро-Уилка. Результаты представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического±стандартное отклонение (М±SD), при асимметричном – в виде медиана и интерквартильный размах (Ме, 25%квартиль; 75 квартиль). Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (Rs) Спирмена или коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

*Таблица 5. Характеристика обследуемых пациентов*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Медиана** | **Квартильный размах** |
| **Возраст,лет** | 58 | 42 - 74 |
| **ИМТ кг/м2** | 27 | 20 - 34 |
| **CIRS** | 10 | 6 -14 |
| **Длительность основной патологии ССС, лет** | 8 | 0 - 18 |
| **САДмакс** | 180 | 140 - 220 |
| **ДАДмакс** | 100 | 90 – 110 |
| **Эритроциты х 1012/л** | 4,65 | 4,085 – 5,215 |
| **Гемоглобин г/л** | 137 | 120 – 154 |
| **Креатинин сыворотки мкмоль/л** | 86,5 | 58,5 – 114,5 |
| **СКФ мл/мин/1,73 кв.м** | 73,6 | 38,3 - 108,9 |
| **Глюкоза ммоль/л** | 6,75 | 3,45 – 9,95 |
| **ОХС ммоль/л** | 5,8 | 3,4 – 8,2 |
| **ЛПНП ммоль/л** | 3,2 | 1,5 - 4,9 |
| **ЛПВП ммоль/л** | 1,26 | 0,98 – 1,54 |
| **ТГ ммоль/л** | 1,8 | 0,4 – 3,2 |
| **КФК** | 93,5 | 30 – 157 |
| **КФК-MB** | 15,5 | 5,5 – 25,5 |
| **Тропонин** | 10,5 | 1,8 -19,2 |
| **КДР ЛЖ см** | 5,1 | 4,4 - 5,8 |
| **КДО ЛЖ мл** | 98 | 77,5 - 118,5 |
| **ФВ %** | 64 | 55 – 73 |
| **ИММЛЖ (г/м2)** | 87 | 72 – 102 |
| **E/A** | 1,55 | 1,48 - 1,62 |
| **IVRT мс** | 73 | 68 – 78 |
| **DT мс** | 177 | 161 – 193 |

1. **Результаты**

В таблице 6 приведены сводные данные величин основных показателей в исследуемых группах.

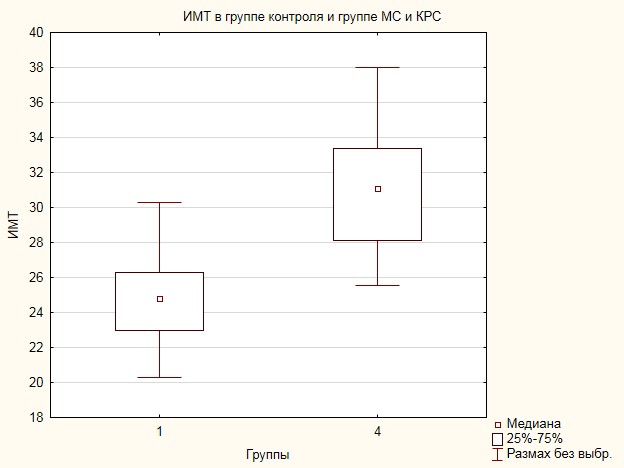
*Таблица 6. Основные показатели в исследуемых группах*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Группа 1**  **N=35** | | **Группа 2**  **N=17** | | **Группа 3**  **N=19** | | **Группа 4**  **N=29** | | **Статистическая значимость (р)** |
|  | медиана | Квартильный размах | медиана | Квартильный размах | медиана | Квартильный размах | медиана | Квартильный размах |  |
| **Возраст** | 55 | 38-72 | 60 | 46-74 | 58 | 46-70 | 64 | 52-76 | >0,05 |
| **ИМТ кг/м2** | 24,8 | 21,5-28,1 | 24,3 | 22,8-27,8 | 29,6 | 21,2-38 | 31,1 | 25,8-36,4 | ¼=0,0000001  2/4=0,000002  ¾>0,05 |
| **CIRS** | 9 | 4-14 | 8 | 4-12 | 8 | 1-15 | 10 | 5-15 | ¼=0,0211  2/4= 0,007496  ¾>0,05 |
| **Длительность основной патологии ССС, лет** | 7 | 0-14 | 8 | 0-18 | 10 | 1-19 | 12 | 0-25 | ¼=0,00685  2/4>0,05  ¾>0,05 |
| **САДмакс** | 170 | 140-200 | 170 | 140-200 | 180 | 140-220 | 180 | 160-200 | ¼=0,04377  2/4>0,05  ¾>0,05 |
| **ДАДмакс** | 100 | 90-110 | 100 | 90-110 | 100 | 80-120 | 100 | 90-110 | >0,05 |
| **Эритроциты x1012/л** | 4,57 | 4,1-5,04 | 4,6 | 3,91-5,29 | 4,67 | 4,1-5,24 | 4,6 | 3,94-5,26 | >0,05 |
| **Гемоглобин г/л** | 138 | 121-155 | 136 | 115-157 | 140 | 124-156 | 133 | 113-153 | >0,05 |
| **СОЭ мм/ч** | 14 | 2-26 | 12 | 2-22 | 13 | 4-22 | 24 | 1-50 | ¼ >0,05  2/4>0,05  ¾=0,033883 |
| **СРБ г/л** | 2,6 | 1-6,4 | 3,5 | 1-10 | 2,78 | 1-7,3 | 4,6 | 1-8,2 | ¼ >0,05  2/4>0,05  ¾=0,008618 |
| **Креатинин сыворотки мкмоль/л** | 78 | 62-94 | 92 | 72-112 | 86 | 41-131 | 99 | 72-126 | ¼=0,000039  2/4>0,05  ¾=0,008672 |
| **СКФ мл/мин/1,73 кв.м** | 81,6 | 53,1-110,1 | 65 | 32-98 | 79,5 | 52,1-106,9 | 56 | 38-74 | ¼=0,000012  2/4=0,034  ¾=0,000168 |
| **Глюкоза ммоль/л** | 5,5 | 4,1-6,9 | 6,1 | 3-9,2 | 7,8 | 5-10,6 | 7,9 | 4,2-11,6 | ¼=0,000822  2/4=0,017  ¾=0,008618 |
| **ОХС ммоль/л** | 4,99 | 2,6-7,38 | 4,59 | 2,86-6,32 | 6,2 | 2,81-9,59 | 6,25 | 4,91-7,59 | ¼>0,05  2/4=0,020275  ¾>0,05 |
| **ЛПНП ммоль/л** | 3 | 1,14-4,86 | 2,83 | 1,1-4,56 | 3,42 | 1,88-4,96 | 3,71 | 2,61-4,81 | ¼=0,023  2/4=0,031  ¾>0,05 |
| **ЛПВП ммоль/л** | 1,34 | 0,22 | 1,25 | 0,24 | 1,22 | 0,19 | 1,22 | 0,28 | ¼=0,024592  2/4>0,05  ¾>0,05 |
| **ТГ ммоль/л** | 1,56 | 0,57-2,55 | 2,02 | 0,97-3,07 | 2,13 | 0,47-3,79 | 2,24 | 0,71-3,77 | >0,05 |
| **КФК** | 87 | 14-160 | 114 | 41-187 | 144 | 51-237 | 94 | 48-140 | >0,05 |
| **КФК-MB** | 15 | 4-26 | 14 | 7-21 | 17 | 3-31 | 15 | 4-26 | >0,05 |
| **Тропонин** | 12 | 1,8-22,2 | 8,7 | 0,5-16,9 | 9,5 | 1,8-17,2 | 11,3 | 1,7-20,9 | >0,05 |
| **КДР ЛЖ см** | 5 | 4,4-5,6 | 5,2 | 4,5-5,9 | 4,9 | 4,1-5,7 | 5,2 | 4,3-6,1 | >0,05 |
| **КДО ЛЖ мл** | 95 | 75-115 | 104 | 84-124 | 101 | 74-128 | 99 | 81-116 | ¼=0,019961  2/4>0,05  ¾>0,05 |
| **ФВ %** | 65 | 59-71 | 64 | 55-73 | 65 | 54-76 | 63 | 55-71 | >0,05 |
| **ИММЛЖ (г/м2)** | 82 | 71-93 | 86 | 80-92 | 92 | 78-106 | 94 | 88-100 | ¼=0,047332  2/4=0,04  ¾>0,05 |
| **E/A** | 1,56 | 1,48-1,64 | 1,55 | 1,48-1,62 | 1,56 | 1,52-1,6 | 1,53 | 1,49-1,57 | >0,05 |
| **IVRT мс** | 72 | 64-80 | 72 | 69-75 | 72 | 68-76 | 74 | 71-77 | >0,05 |
| **DT мс** | 175 | 142-108 | 176 | 157-195 | 176 | 164-188 | 182 | 168-196 | >0,05 |

* 1. **Сравнение группы контроля и группы пациентов с сочетанием МС и КРС**

Средний возраст пациентов из группы контроля составил 59±10,5 лет, а в группе МС и КРС 64±10,7 лет. Пациенты из группы контроля характеризовались наличием ИБС и ГБ, осложненных ХСН, преимущественно II и III функционального классов. Различий в классах препаратов для лечения артериальной гипертензии и ИБС, а также по используемым дозам этих препаратов не обнаружено.

Значения ИМТ в группе МС и КРС – 31,1 (25,8-36,4) были значимо выше, чем в группе контроля - 24,8 (21,5-28,1) (p= 0,0000001), что, безусловно, отражает наличие ожирения и избыточной массы тела, как компонента метаболического синдрома.

****

p= 0,0000001

*Рис.3 ИМТ в исследуемых группах (1-группа контроля, 4-группа МС и КРС)*

Кроме того, пациенты из группы контроля характеризовались достоверно меньшими баллами по индексу коморбидности CIRS – 9 (4-14) против 10 (5-15) (р= 0,02).



р= 0,02

*Рис.4 Показатели коморбидности по CIRS в исследуемых группах (1-группа контроля, 4-группа МС и КРС)*

Пациенты с сочетанием МС и КРС имели большую длительность сердечно – сосудистой патологии (12(0-25)) по сравнению с группой контроля (7(0-14)). (р=0,0068). Однако различий по наличию инфаркта миокарда и стентирования/ АКШ в анамнезе выявлено не было. (р>0,05)



р=0,0068

*Рис.5 Длительность сердечно – сосудистой патологии в исследуемых группах (1-группа контроля, 4-группа МС и КРС)*

Максимальные цифры систолического АД в группе контроля значимо отличались от группы МС и КРС (170(140-200) против 180(160-200)) мм.рт.ст (р=0,04). При этом значения диастолического АД не различались в исследуемых группах (р>0,05).



р=0,04

*Рис.6 Максимальные значения систолического АД в исследуемых группах (1-группа контроля, 4-группа МС и КРС)*

Пациенты с МС и КРС характеризовались нарушением углеводного обмена: уровень гликемии у этих пациентов составил 7,9 (4,2-11,6) ммоль/л, а в группе контроля – 5,5(4,1-6,9) ммоль/л (р= 0,000822).



р= 0,000822

*Рис.7 Уровень гликемии в исследуемых группах (1-группа контроля, 4-группа МС и КРС)*

При МС зачастую имеется поражение почек, проявляющиеся в виде появления протеинурии различной степени выраженности, повышения уровней креатинина и снижения СКФ с развитием ХБП. При развитии КРС у таких пациентов, возникают дополнительные механизмы почечного повреждения. В связи с этим, в группе пациентов с МС и КРС были выявлены значимо меньшие показатели СКФ по сравнению с группой контроля. В группе контроля значения СКФ составили 81,6 (53,1-110,1), а в группе пациентов с МС и КРС – 56 (38-74) (р=0,000012).



р=0,000012

*Рис.8 Значения СКФ в исследуемых группах (1-группа контроля, 4-группа МС и КРС)*

В группе пациентов с МС и КРС также отмечалось наличие протеинурии, в то время как в группе контроля белок в моче отсутствовал, что отражает повреждение гломерулярного фильтра как при МС, так и при КРС (р=0,018).



р=0,018

*Рис.9 Выраженность протеинурии в исследуемых группах (1-группа контроля, 4-группа МС и КРС)*

Липидный спектр пациентов с МС и КРС в целом характеризовался, как дислипидемия. При статистическом анализе показателей липидограммы (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) в исследуемых группах достоверные различия выявлены для ЛПНП – 3,0 (1,14-4,86) и 3,7 (2,61-4,81) ммоль/л, соответственно (p=0,023), а также для ЛПВП (1,34 (1,12-1,54) в группе контроля против 1,22 (0,94-1,5) в группе МС и КРС) (р=0,024), снижение уровня которых является одним из основных критериев МС.



р=0,024

*Рис.10 Показатели ЛПВП в исследуемых группах (1-группа контроля, 4-группа МС и КРС)*

При анализе данных инструментальных исследований получены следующие результаты: по результатам ЭКГ достоверных различий по встречаемости таких изменений ритма, как экстрасистолы, фибрилляция предсердий или блокада ножек пучка Гиса, обнаружено не было (р>0,05). По результатам ЭХО-КГ выявлены значимые различия по индексу массы миокарда левого желудочка и конечно – диастолического объема левого желудочка. ИММЛЖ в группе контроля составил 82 (71-93) г/м2, а в группе МС и КРС – 94 (88-100) г/м2 (р=0,026).



р=0,026

*Рис.11 ИММЛЖ в исследуемых группах (1-группа контроля, 4-группа МС и КРС)*

Конечно – диастолический объем у пациентов с МС и КРС составил – 99 (81-116) , а в группе контроля – 95 (75-115) (р=0,02), при этом достоверных различий в показателях конечно – диастолического размера не выявлено (р>0,05).



р=0,02

*Рис.12 КДО в исследуемых группах (1-группа контроля, 4-группа МС и КРС)*

Показатели диастолической функции (Е/А, IVRT, DT) достоверно не различались. И, в целом, обе группы характеризовались отсутствием диастолической дисфункции. Также отсутствовали различия по значениям фракции выброса в исследуемых группах. В группе контроля фракция выброса составила 65 (59-71), а в группе МС и КРС – 63 (55-71) (р>0,05).



р>0,05

*Рис.13 Фракция выброса в исследуемых группах (1-группа контроля, 4-группа МС и КРС)*

При проведении логистического регрессионного анализа сочетание МС и КРС сопровождалось увеличением риска развития кальцификации аортального и митрального клапанов сердца: ОШ 10.862 ДИ 1.299-90.841, р<0,05.

* 1. **Сравнение группы КРС 2 типа и группы пациентов с сочетанием МС и КРС**

Исследуемые группы были сходны по возрасту и полу. Пациенты из группы КРС 2 типа характеризовались наличием ИБС и ГБ, осложненных ХСН, а также развитием ХБП. В целом, обе группы имели сходные параметры антигипертензивной и антиангинальной терапии. Различий в длительности течения сердечно – сосудистой патологии в исследуемых группах не выявлено (р>0,05). При этом пациенты в группе КРС имели достоверно меньшие суммы баллов по шкале CIRS по сравнению с группой МС и КРС (p=0,007496).

Индекс массы тела в группе МС и КРС 2 типа был достоверно выше, чем в группе пациентов только с КРС 2 типа и составил 31,1 (25,8-36,4) против 24,3 (22,8-27,8) (р=0,000002).



р=0,000002

*Рис.14 ИМТ в исследуемых группах (2- группа КРС, 4 – группа МС и КРС)*

Уровень гликемии у пациентов с МС и КРС равнялся 7,9 (4,2-11,6) ммоль/л, а в группе КРС – 6,1 (3-9,2) ммоль/л (р=0,017). Почечная дисфункция, представленная в обеих группах, характеризовалась повышением концентрации креатинина и мочевины, снижением СКФ и появлением протеинурии. Концентрация креатинина в группе КРС равнялась 92 (72-112) мкмоль/л, а в группе МС и КРС – 99 (72-126) мкмоль/л (р>0,05). Тогда как СКФ составила 65 (32-98) и 56 (38-74) мл/мин/1,73 кв.м., соответственно (р=0,034).Таким образом, пациенты с КРС характеризовались наличием ХБП С2 стадии, а пациенты с сочетанием МС и КРС – ХБП С3 стадии.



р= 0,034

*Рис.15 СКФ в исследуемых группах (2- группа КРС, 4 – группа МС и КРС)*

Однако не выявлено различий по выраженности протеинурии между двумя группами (р>0,05).



р>0,05

*Рис.16 Выраженность протеинурии в исследуемых группах (2- группа КРС, 4 – группа МС и КРС)*

При анализе данных липидограммы выявлено достоверное различие между группами по концентрации общего холестерина и ЛПНП. Так в группе КРС концентрация общего холестерина составила 4,6 (2,86-6,32), а в группе МС и КРС – 6,2 (4,91-7,59) ммоль/л (р=0,02). Тогда как значения ЛПНП равнялись 2,8 (1,1-4,56) и 3,7 (2,61-4,81) ммоль/л (р=0,031). При этом значимых различий в концентрациях ТГ и ЛПВП не обнаружено. Однако обе группы характеризовались снижением концентрации ЛПВП.



р=0,02

*Рис.18 Показатели общего холестерина в исследуемых группах (2- группа КРС, 4 – группа МС и КРС)*

Такие эхокардиографические параметры, как фракция выброса, конечно – диастолический объем и размер ЛЖ, время изоволюмического расслабления и время замедления раннего диастолического наполнения у пациентов в исследуемых группах достоверно не различались. Пациенты в группе МС и КРС имели признаки незначительной гипертрофии левого желудочка (ИММЛЖ – 94 (88-100) г/м2) по сравнению с группой КРС – 86 (80-92) г/м2 (р=0,04).



р=0,04

*Рис.19 ИММЛЖ в исследуемых группах (2- группа КРС, 4 – группа МС и КРС)*

При проведении логистического регрессионного анализа сочетание МС и КРС сопровождалось увеличением риска развития кальцификации аортального и митрального клапанов сердца: ОШ 2,638 ДИ 0,509-13,667, р<0,05.

* 1. **Сравнение группы МС и группы пациентов с сочетанием**

**МС и КРС**

Возраст пациентов в группе МС составил 58±9,9 лет, а в группе МС и КРС 64±10,6 лет. По полу исследуемые группы не различались. Пациенты имели сходную длительность сердечно – сосудистой патологии, а также сходную по дозам и компонентам антигипертензивную и антиангинальную терапию.

Показатели ИМТ у пациентов, имеющих только МС, достоверно не отличались от группы пациентов с сочетанием МС и КРС (29,6 (21,2-38) против 31,1 (25,8-36,4) кг/м2) (р>0,05).



р>0,05

*Рис.20 ИМТ в исследуемых группах (3- группа МС, 4 – группа МС и КРС)*

По длительности сердечно-сосудистой патологии, наличия в анамнезе ОИМ, стентирования или АКШ пациенты в исследуемых группах значимо не различались. Также не было обнаружено достоверных различий в максимальных цифрах АД. В группе МС максимальные значения АД составили 180 (140-200) мм.рт.ст., а в группе МС и КРС – 180 (160-200) (р>0,05).

Как при метаболическом, так и при кардиоренальном синдроме в патогенетических механизмах существует активация системных провоспалительных цитокинов. Однако при сравнении группы контроля и сравнении группы КРС с пациентами, имеющими и МС и КРС, не было обнаружено значимых различий по уровням СОЭ и С-реактивного белка. В отличие от этих результатов, пациенты, имеющие только МС, достоверно отличались от группы пациентов с МС и КРС как по СОЭ, так и по концентрациям С- реактивного белка. Значения СОЭ в группе МС составили 13 (4-22) мм/ч, в группе МС и КРС – 24 (1-50) мм/ч (р=0,03).



р=0,03

*Рис.21 Показатели СОЭ в исследуемых группах (3- группа МС, 4 – группа МС и КРС)*

Концентрация С-реактивного белка в группе МС и КРС была достоверно выше, чем в группе МС (4,6 (1-8,2) и 2,78 (1-7,3) г/л, соответственно) (р=0,036).



р=0,036

*Рис.22 Показатели С-реактивного белка в исследуемых группах (3- группа МС, 4 – группа МС и КРС)*

При оценке почечной функции уровни креатинина оказались достоверно выше в группе МС и КРС – 99 (72-126) мкмоль/л и 86 (41-131) мкмоль/л, соответсвенно (р=0,008). СКФ, в свою очередь, у пациентов с МС и КРС соответствовала ХБП С3 стадии (56 (38-74) мл/мин/1,73 кв.м.), а в группе МС – ХБП С2 стадии (79,5 (52,1-106,9) мл/мин/1,73 кв.м.) (р=0,00017). Концентрации мочевины также значимо различались в исследуемых группах – 4,4 (2-6,8) ммоль/л в группе МС и 6,6 (2,2-11) в группе МС и КРС (р=0,002). Кроме того, пациенты с МС характеризовались отсутствием протеинурии, в то время, как в группе МС и КРС концентрация белка в моче составила – 0,2(0,1- 0,4) г/л (р=0,00006).



р=0,00006

*Рис.23 СКФ в исследуемых группах (3- группа МС, 4 – группа МС и КРС)*

При оценке данных ЭХО-КГ не было выявлено достоверных различий в показателях, как систолической функции, так и диастолической. При этом обе группы характеризовались отсутствием диастолической дисфункции: показатели времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени замедления раннего диастолического наполнения (DT), а также отношение E/A соответствовали норме. Фракция выброса в группе МС составила 65 (54-76) %, а в группе МС и КРС – 63 (55-71) %, что свидетельствует о нормальной систолической функции у исследуемых пациентов. ИММЛЖ, отражающий наличие гипертрофии левого желудочка, оказался равным 92 (78-106) г/м2 и 94 (88-100) г/м2, соответственно (р>0,05), что говорит о минимальных признаках гипертрофии левого желудочка в данных группах.

* 1. **Анализ взаимосвязей кардиоренальных показателей**

Корелляционный анализ выявил положительную корреляцию между возрастом и показателем индекса массы миокарда левого желудочка (r= 0,699080, р<0,05). Кроме того, возраст пациентов отрицательно коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации, что, безусловно, свидетельствует о ее снижении с увеличением возраста (r= -0,670640, р<0,05). Так, например, значения СКФ в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м2  расценивают как вариант возрастной нормы. Наряду с этим, показана отрицательная корреляция между СКФ и длительностью сердечно – сосудистой патологии (r= -0,504885, р<0,05). С одной стороны, данная корреляция косвенно связана с возрастом пациентов, но с другой стороны, может свидетельствовать о присоединении почечной дисфункции по мере увеличения продолжительности патологии сердца. Также выявлена отрицательная корреляция между показателями СКФ и развитием кальциноза клапанов (r=-0,633273, р<0,05).



*Рис.24 Корреляция между возрастом и ИММЛЖ (r= 0,699080, р<0,05)*

Сравнение показателей СКФ с приемом бета-блокаторов показало отрицательную корреляцию, как между дозами, так и между длительностью приема препаратов и СКФ (r= -0,565686, р<0,05 и r= -0,580027, р<0,05, соответственно).

Однако при анализе взаимосвязи между приемом препаратов, влияющих на ренин – ангиотензин – альдостероновую систему (РААС) - ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, и скоростью клубочковой фильтрации не выявлено. Хотя использование этих препаратов является патогенетически обоснованным при наличии почечной дисфункции, учитывая вовлеченность РААС.

Наличие метаболического синдрома положительно коррелировало с концентрацией креатинина и выраженностью протеинурии (r= 0,658004, p<0,05 и r= 0,530721, p<0,05, соответственно) и имело отрицательную корреляцию со СКФ (r= -0,689609, p<0,05). А уровень глюкозы в плазме крови коррелировал с наличием острого инфаркта миокарда в анамнезе (r= 0,531178, p<0,05).

Концентрация креатинина отрицательно коррелировала с концентрацией ЛПВП (r=-0,515283, p<0,05). При этом корреляции между СКФ и ЛПВП не показано. В свою очередь, концентрация ЛПВП коррелировала как с конечно – диастолическим размером левого желудочка, так и с конечно – диастолическим объемом левого желудочка (r=-0,520491, p<0,05 и r=-0,511248, p<0,05, соответственно).



*Рис.25 Отрицательная корреляция между концентрацией креатинина и уровнем ЛПВП (r=-0,515283, p<0,05)*

Кроме отмеченной выше корреляции между ИММЛЖ и возрастом пациентов выявлена отрицательная взаимосвязь между индексом массы миокарда и скоростью клубочковой фильтрации (r=-0,554572, p<0,05), а также между ИММЛЖ и концентрацией лактатдегидрогеназы (r= -0,571606, p<0,05). Однако какой – либо корреляции между индексом массы миокарда и концентрацией С- реактивного белка и уровнем СОЭ не выявлено. Значения ИММЛЖ имели положительную корреляцию с наличием метаболического синдрома (r= 0,672866, p<0,05). Аналогичная корреляция выявлена между МС и конечно-диастолическим объемом левого желудочка (r= 0,5067917, p<0,05).



*Рис.26 Отрицательная корреляция между ИММЛЖ и СКФ (r=-0,554572, p<0,05)*

Наличие кардиоренального синдрома коррелировало с концентрацией общего холестерина и ЛПНП (r=0,534384, p<0,05 и r=0,547103, p<0,05, соответственно). Кроме того, выявлена корреляция между выраженностью протеинурии и наличием кардиоренального синдрома (r=0,534318, p<0,05).

**Заключение**

По результатам проведенного исследования можно говорить о том, что пациенты с сочетанием метаболического и кардиоренального синдромов характеризовались наличием ожирения I степени, дислипидемией, нарушением углеводного обмена и артериальной гипертензией. Кроме того пациенты имели ХБП С3 стадии и признаки протеинурии. При этом снижение скорости клубочковой фильтрации было более выраженным, чем у пациентов с кардиоренальным синдромом, но не имеющих признаки метаболического синдрома. Это может объясняться присоединением дополнительных патогенетических механизмов при развитии метаболического синдрома. Ожирение приводит к появлению гиперфильтрации и выделению провоспалительных цитокинов, оказывающих повреждающее действие как на гломерулярный, так и на тубулярный аппарат почек. В свою очередь, гиперфильтрация ускоряет склероз клубочков в нефронах. Инсулинорезистентность усиливает образование профибротических факторов, таких как фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста β и активирует РААС, что способствует микрососудистому повреждению. Дислипидемия, как компонент МС, также ассоциирована со снижением СКФ и развитием ХБП через прямое повреждающее действие триглицеридов и свободных жирных кислот.

Выявленная корреляция между возрастом и индексом массы миокарда левого желудочка согласуется с данными многих исследований, которые говорят об увеличении частоты встречаемости гипертрофии левого желудочка по мере увеличения возраста [47, 123]. ГЛЖ является изначально адаптивным процессом ремоделирования миокарда с целью компенсации повышенного среднего артериального давления и / или перегрузки объемом. В то время как молекулярные сигналы, лежащие в основе этих процессов, остаются неясными, исследования показали, что развитие ГЛЖ в ответ на увеличение сердечной нагрузки становится более заметным у пациентов пожилого возраста. Еще одним проявлением старения является снижение СКФ, отрицательная корреляция, которой с возрастом пациентов выявлена в ходе исследования. У части пациентов это приводит к развитию ХБП, которая за частую сосуществует с ГЛЖ. Считается, что в развитии как ГЛЖ, так и ХБП имеет значение увеличение артериальной жесткости, которое проявляется в повышении пульсового давления. [40] Повышение пульсового давления увеличивает нагрузку на миокард желудочков, предрасполагает к развитию гипертрофии левого желудочка, а также способствует почечным структурным изменениям. Поэтому обнаруженная отрицательная корреляция между ИММЛЖ и СКФ свидетельствует о взаимосвязи между процессом ремоделирования миокарда в виде гипертрофии левого желудочка и снижения СКФ с последующим развитием ХБП через повышение жесткости сосудистой стенки. К этому могут приводить различные механизмы, в том числе изменения во внеклеточном матриксе по мере старения, проявляющиеся в накоплении аномальных коллагеновых волокон и потери эластина, эндотелиальная дисфункция с нарушением процессов вазодилятации, оксидативный стресс, которому способствует активация РААС и воздействие хронического воспаления и профибротических цитокинов. Наличие метаболического синдрома также коррелировало с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка, что объясняется дополнительными факторами, имеющими место при МС, а именно образованием конечных продуктов гликирования, которые препятствуют деградации коллагена, усиливают образование активных форм кислорода и усугубляют эндотелиальную дисфункцию. Артериальная гипертензия, как один из компонентов метаболического синдрома, является независимым фактором развития гипертрофии левого желудочка. Ожирение, в определенной степени, также связана с ГЛЖ, поскольку при этом происходит нарастание нагрузки на левый желудочек с целью компенсации возросших потребностей в кислороде со стороны тканей. Хотя в литературе описывается наличие достоверной взаимосвязи между индексом массы тела и толщиной стенок левого желудочка, в ходе исследования такой корреляции не выявлено.

Связь между повышением концентрации креатинина и снижением показателей ЛПВП, обнаруженная в ходе исследования, согласуется с данными ряда авторов [102], которые говорят о том, что низкие значения липопротеинов высокой плотности являются независимыми предикторами снижения функции почек. Причиной низких значений ЛПВП может выступать угнетение активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, которая участвует в синтезе и транспорте ЛПВП [15]. Наличие корреляции между концентрациями общего холестерина и ЛПНП также свидетельствует о влиянии дислипидемии на почечную функцию. Предполагается, что повышенные уровни ЛПНП связываются с клетками мезангия, на которых есть соответствующие рецепторы, и стимулируют их пролиферацию, а также образование факторов хемотаксиса, активных форм кислорода и компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к гломерулосклерозу [35]. Одновременно с этим, липопротеины откладываются в базальной мембране клубочков и увеличивают проницаемость почечного фильтра. Еще один механизм, имеющий значение в ренальных эффектах дислипидемии, заключается в проникновении липопротеинов в клетки канальцев и развитии тубулоинтерстициальных изменений.

Таким образом, наличие метаболических факторов в виде ожирения, инсулинорезистентности и нарушения углеводного обмена, дислипидемии требует своевременной диагностики, раннего начала нефропротективной терапии и кардиопротективной терапии. Выявленные результаты позволяют говорить о необходимости активного поиска как метаболических, так и нефрологических расстройств с целью их адекватной коррекции, что в свою очередь приведет к улучшению результатов лечения данной группы пациентов.

**Выводы**

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы:

1. Сочетание метаболического и кардиоренального синдромов ассоциировано с большей выраженностью основных кардиальных и нефрологических факторов риска.
2. Негативный прогноз у больных с сочетанием кардиоренального синдрома 2 типа и метаболического синдрома связан с тем, что совокупность метаболических факторов, обусловленных наличием ожирения, инсулинорезистентности и дисфункции почек контролируется хуже по сравнению с гемодинамическими факторами.

**Список использованной литературы**

1. Беспалова И.Д., Рязянцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Сибирский медицинский журнал, 2013, № 2
2. Бокарев И.Н.Метаболический синдром. Клиническая медицина, № 8, 2014
3. Бутрова C.A. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ 2001; 2: 56-60;
4. Горшков И.П., Золоедов В.И. Роль адипокинов в патогенезе сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома (обзор). Вестник новых медицинских технологий – 2010 – Т. ХVII, № 1 – С. 132
5. Красильников А.В., Азин А.Л.. Метаболический синдром: патогенез и гериатрические аспекты проблемы, практическая медицина 577.121: 616-053.9 ‘6 (54) ноябрь 2011 г.
6. Опенко Т.Г. Роль адипокинов в патогенезе метаболического синдрома. ISSN 1991-5497. Мир науки, культуры, образования. № 6 (25) 2010
7. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 6. Прил. 2. С. 1–29
8. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтерева О.А., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Раффрафи Т.Н., Зверьков Р.В.. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. ISSN 1561-6274. Нефрология. 2009. Том 13. №3
9. Христич Т. Н., Кендзерская Т. Б. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2010. — №. 8. — С. 83-91.
10. Шишкин А.Н. Ожирение. Метаболический синдром. На пороге эпидемии. СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2011. - 690 с.
11. Шутов А.М.,Серов В.А., Кардиоренальный и ренокардиальные синдромы. ISSN 1561-6274. Нефрология. 2009. Том 13. №4.
12. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. European Heart Journal (2010) 31, 703–711
13. 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. Am J Cardiol 2007;99:393–398;
14. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. JAMA. 2015 May 19;313(19):1973-4
15. Alexander MP, Patel TV, Farag YM, Florez A, Rennke HG, Singh AK. Kidney pathological changes in metabolic syndrome: a cross-sectional study. Am J Kidney Dis 2009; 53:751-759
16. Aljada A., Mohanty P., Ghanim H. et al., “Increase in intranuclear nuclear factor 𝜅B and decrease in inhibitor 𝜅B inmononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect,”The American Journal of Clinical Nutrition, vol. 79, no. 4, pp. 682–690, 2004.
17. Anand I.S. Cardiorenal Syndrome: A Cardiologist's Perspective of Pathophysiology Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Oct 7; 8(10): 1800–1807.
18. Anand I.S., Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC.: Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: Studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. Br Heart J 70: 357–362, 1993
19. Anand IS, Florea VG.: High output cardiac failure. Curr Treat Options Cardiovasc Med 3: 151–159, 2001
20. Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. Diabetologia. 1965;1: 137
21. Balkau B. and Charles M. A., “Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR),” *Diabetic Medicine*, vol. 16, no. 5, pp. 442–443, 1999.
22. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P.: Untreated heart failure: Clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. Br Heart J 57: 17–22, 1987
23. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, et al; MMKD Study Group. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. J Am Soc Nephrol. 2005;16(4):1091–1098.
24. Bеrd W., Ingrid Os. The Cardiorenal Syndrome: What the Cardiologist Needs to Know. Cardiology 2013;126:175–186
25. Berl T., Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:8–18
26. Blaha M., Tom A. Elasy Clinical Use of the Metabolic Syndrome: Why the Confusion? Clinical Diabetes 2006: 24 (3): 125-31
27. Bock JS and Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. Circulation 2010;121:2592-600.
28. Boden G. Role of fatly acid in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 1997; 46: 3-10; Unger R.H. Lipotoxic Diseases. Annu Rev Med 2002; 53:319-36
29. Bjorbaek C., Uotani S., da Silva B., et al. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. J. Biol. Chem. 1997; 272:32686–32695;
30. Briones A. M., Cat A. N. D., Callera G. E. et al., Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction, Hypertension, vol. 59,no. 5, pp. 1069– 1078, 2012.
31. Bruce K. D. and Byrne C. D., “The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder,” Postgraduate Medical Journal, vol. 85, no. 1009, pp. 614–621, 2009.
32. Campbell R.C., Sui S., Filippatos G. et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. Nephrol Dial Transplant 2009; 24:186–193
33. Cameron A.J., Magliano D.J., Zimmet P.Z. et al. The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study. J. Intern. Med. 2008; 264: 177-186
34. Capes SE, Gerstein HC, Negassa A, Yusuf S: Enalapril prevents clinical proteinuria in diabetic patients with low ejection fraction. Diabetes Care 2000; 23: 377–380.
35. Cheng HT, Huang JW, Chiang CK, Yen CJ, Hung KY, Wu KD. Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1268-1276
36. Cleeman J. I., “Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III),” *Journal of the* *American Medical Association*, vol. 285, no. 19, pp. 2486–2497, 2001.
37. Colombo P. C., Ganda A., Lin J., Onat D., Harxhi Ante., Iyasere J. E., Uriel N., Cotter G.. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. Heart Fail Rev. 2012 March ; 17(2)
38. Clearfield M. B., “C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease,” Journal of the American Osteopathic Association,vol.105,no. 9, pp.409–416,2005.
39. Connell A.W., Sowers J.R. The CardioRenal Metabolic Syndrome. J Am Soc Hypertens. 2014 August ; 8(8): 604–606
40. Coresh1 J., Stevens L., Levey A. Chronic kidney disease is common: What do we do next? Nephrol Dial Transplant. 2008; 23(8): 1122–1125;
41. Cruz DN, Fard A, Clementi A, Ronco C, Maisel A: Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardiorenal syndromes. Semin Nephrol 2012; 32: 79–92.
42. Cruz D.N., House A.A., Schmidt-Ott K.M., Vescovo G., Kellum J.A., Ronco C., McCullough P.A. Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome Type 2 in Stable Chronic Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2013, vol 182, pp 117–136
43. Damman K, Ng Kam Chuen MJ, MacFadyen RJ, et al. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(22):2233–2241
44. Damman K, Deursen van VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL.: 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 53: 582–588, 2009
45. Damman K, Masson S, Hillege HL, et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. Eur Heart J. 2011; 32(21):2705–2712.
46. Damman K, Voors AA, Hillege L. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. Eur J Heart Fail. 2010; 12:974–982.
47. De Vecchis R., Baldi C. Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management. Therapeutics and Clinical Risk Management 2014:10
48. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is supe­rior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2002;40:221-6.
49. Einhorn D., Reaven G.M., Cobin R. H. et al., “American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome,” *Endocrine Practice*, vol. 9, no. 3, pp. 237–252, 2003.
50. Felker G. M., Benza R. L., Chandler A. B. et al., “Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study,” Journal of the American College of Cardiology, vol. 41, no. 6, pp. 997–1003, 2003.
51. Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U, et al. Ultrafiltration in heart failure. Am Heart J. 2011;161(3):439–449.
52. Forman D.E., Butler J., Wang Y. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. J Am Coll Cardiol 2004;43:61–67;
53. Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. Diabetes. 1999; 48: 903–908;
54. Fumeron F1, Aubert R, Siddiq A et al. Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period: the epidemiologic data on the insulin resistance syndrome prospective study. Diabetes. 2004;53(4):1150-7
55. Givertz M. M., Massie B. M., Fields T. K., Pearson L. L., and Dittrich H. C., “The effects of KW-3902, an adenosine A1- receptor antagonist,on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance,” Journal of the American College of Cardiology, vol. 50, no. 16, pp. 1551–1560, 2007.
56. Groesbeck D, Köttgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US ado­lescents. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1777-85.
57. Grundy S. M., “Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease,” Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 89, no. 6, pp. 2595–2600, 2004.
58. Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, Cattin MR, Pirulli A, Barazzoni R. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. J Ren Nutr 2010; 20: S19-S23
59. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic re­view and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2009;54:1012-24.
60. Halbesma N, Jansen DF, Heymans MW, Stolk RP, de Jong PE, Gansevoort RT: Development and validation of a general population renal risk score. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1731–1738.
61. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia. 1992;35(7):595-601
62. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:1876-90
63. Havasi A, Borkan SC: Apoptosis and acute kidney injury. Kidney Int 2011; 80: 29–40
64. Hawkins R. New Biomarkers of Acute Kidney Injury and the Cardio-renal Syndrome. Korean J Lab Med 2011;31:72-80
65. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. Kidney Int 2004;66:1115-22.
66. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. Circulation 2006;113:671–678
67. House [A.A.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=House%20AA%5Bauth%5D) Cardiorenal Syndrome: New Developments in the Understanding and Pharmacologic Management. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Oct 7; 8(10): 1808–1815.
68. [Inder S. Anand](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anand%20IS%5Bauth%5D). Cardiorenal Syndrome: A Cardiologist's Perspective of Pathophysiology. Clin JAm Soc Nephrol. 2013 Oct 7; 8(10): 1800–1807.
69. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, http://www.idf.org/metabolic-syndrome.
70. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, Granger CB, Swedberg K, Pfeffer MA, Yusuf S, et al: Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. Lancet 2009; 374: 543–550.
71. Jaspinder K. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. Cardiology Research and Practice Volume 2014, Article ID 943162, 21 pages
72. Johnson DW, Armstrong K, Campbell SB, Mudge DW, Hawley CM, Coombes JS, Prins JB, Isbel NM. Metabolic syndrome in severe chronic kidney disease: Prevalence, predictors, prognostic significance and effects of risk factor modification. Nephrology (Carlton) 2007; 12: 391-398
73. Jose P., Skali H., Anavekar N. et al. Increase in Creatinine and Cardiovascular Risk in Patients with Systolic Dysfunction after Myocardial Infarction. J Am Soc Nephrol. 2006;17: 2886–2891
74. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? Int J Cardiol. 2002;85(2–3):195–197.
75. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Archives of Internal Medicine. 1989;149(7):1514–1520
76. Kimura K., Tsuda K., Baba A., et al. Involvement of nitric oxide in endothelium dependent arterial relaxation by leptin. Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2000; 273: 745-749
77. Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, Bennett MR, Woo JG, Wang Y, et al. Serum cystatin C is an early predictive bio­marker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary by­pass. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1552-7.
78. Kylin E. Studien uber das Hypertonie, Hyperglikamie, Hyperurika-miessyndrom. // Zentralbl Innere Med. 1923; 7:105-112
79. Lassnigg A., Schmid E.R., Hiesmayr M. et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? Crit Care Med 2008;36:1129–1137
80. Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E. et al. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol. 2007;99(7):939–942;
81. Lau D.C.W., Dhillon B., Yan H., Szmitko P.E.,and Verma S., “Adipokines: molecular links between obesity and atheroslcerosis,” The American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology, vol. 288, no. 5, pp. H2031–H2041, 2005.
82. Lea J, Cheek D, Thornley-Brown D, Appel L, Agodoa L, Contreras G, Gassman J, Lash J, Miller ER, Randall O, Wang X, McClellan W. Metabolic syndrome, proteinuria, and the risk of progressive CKD in hypertensive African Americans. Am J Kidney Dis 2008; 51: 732-740
83. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. Biomarkers. 2009; 14(6):423–431.
84. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, et al. Uri­nary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. Nephron Clin Pract 2008;108:c176-81.
85. Liu M. and Liu F., “Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin,” Biochemical Journal, vol. 425, no. 1,pp. 41–52, 2010.
86. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K: Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril – the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) Trial. Am J Cardiol 1992; 70: 479–487.
87. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ: Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. Drugs 1990; 39(suppl 4):10–21.
88. Lorenzen JM, Hafer C, Faulhaber-Walter R, et al. Osteopontin predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26(2):531–537.
89. McClellan W. The epidemic of renal disease – what drives it and what can be done? Nephrol Dial Transplant. 2006; 21(6): 1461–1464
90. Mebazaa A., Nieminen M. S., Packer M. et al., “Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial,” Journal of the American Medical Association, vol. 297, no. 17, pp. 1883–1891, 2007.
91. Metra M, Cotter G, Davison BA, et al; RELAX-AHF Investigators. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. J Am Coll Cardiol. 2013;61(2):196–206.
92. Miaolin C, Bo X, Song X, et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. Nephron Clin Prac. 2010; 115:66–72.
93. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol 2003;14:2534-43.
94. Nashar K., Egan M B., Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2014:7
95. Navaneethan SD, Schold JD, Kirwan JP, Arrigain S, Jolly SE, Poggio ED, Beddhu S, Nally JV. Metabolic syndrome, ESRD, and death in CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8:945-952
96. Neel JV. Diabetes mellitus a 'thrifty' genotype rendered detrimental by «progress»? Am J Hum Genet 1962; 14: 352–353
97. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, Yancy CW, Califf RM, Stevenson LW, Hill JA.: Cardiorenal interactions: Insights from the ESCAPE trial. J Am Coll Cardiol 51: 1268–1274, 2008
98. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Görgün C, Glimcher LH, Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. Science 2004; 306: 457-461
99. Pam R Taub, Kelly C Borden, Arrash Fard, Alan Maisel. Role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012 May ; 10(5): 657–667.
100. Petersen K.F. and Shulman G. I., “Etiology of insulinresistance,” The American Journal of Medicine, vol. 119, no. 5, pp. S10–S16, 2006.
101. Protack CD, Bakken AM, Xu J, Saad WA, Lumsden AB, Davies MG. Metabolic syndrome: A predictor of adverse outcomes after carotid revascularization. J Vasc Surg 2009; 49: 1172-1180.e1; discussion 1180
102. Ramesh P. G V. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions. World J Nephrol 2014 November 6; 3(4): 210-219
103. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595-1607
104. Reilly М.Р., Rader DJ. The Metabolic Syndrome: More Than the Sum of Its Parts? Circulation 2003; 108:1546-51
105. Ridker. M., Buring J. E., Cook N. R, and Rifai N., “C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women,” Circulation, vol.107,no. 3, pp.391– 397, 2003.
106. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury BD, Ng LJ, McCullough KP, Gillespie BW, Hakim R, Rayner H, Fort J, Akizawa T, Tentori F, Pisoni RL. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. Kidney Int 2014;85: 158-165
107. Roghi A., Savonitto S., Cavallini C. et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality. J Cardiovasc Med 2008;9:375–381;
108. Ronco C., Bellomo R., McCullough P.A. Cardiorenal Syndromes in Critical Care. Contrib Nephrol. 2010; Basel, Karger, 2010, vol 165: 366
109. Rubattu S, Mennuni S, Testa M, Mennuni M, Pierelli G, Pagliaro B, Gabriele E, Coluccia R, Autore C, Volpe M: Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: is there a role for oxidative stress? Int J Mol Sci 2013; 14:23011–23032.
110. Satoh N., Ogawa Y, Katsuura G et al. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. Diabetes. 1999; 48(9): 1787-1793.
111. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, Melfa L. Treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease: Effectiveness and safety of statins. World J Nephrol 2012; 1: 184-194
112. Shafi T1, Matsushita K, Selvin E et al. Comparing the association of GFR estimated by the CKD-EPI and MDRD study equations and mortality: the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). BMC Nephrol. 2012 ;13:42
113. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. J Clin Invest. 2008;118(5): 1645–1656.
114. Straznicky NE, Grima MT, Lambert EA, Eikelis N, Dawood T, Lambert GW, Nestel PJ, Masuo K, Sari CI, Chopra R, Mariani JA, Schlaich MP. Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals. J Hypertens 2011; 29: 553-564
115. Sun F, Tao Q, Zhan S. Metabolic syndrome and the development of chronic kidney disease among 118 924 nondiabetic Taiwanese in a retrospective cohort. Nephrology (Carlton) 2010; 15: 84-92
116. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG: Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. Circ Heart Fail 2011; 4: 685–691.
117. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am SocNephrol 2011; **6**: 2364-2373
118. Uusitupa M., Vessby B., Hermansen K. et al., “Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU study,”Diabetologia, vol. 44, no. 3, pp. 312–319, 2001.
119. Vague J: La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesity. Presse Medicale 1947;30: 339 –340
120. Vague - Juhan I., M.-C. Alessi “PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences,” Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, vol. 26, no. 10, pp. 2200–2207, 2006.
121. Viswanathan G., Gilbert S. The Cardiorenal Syndrome: Making the Connection. International Journal of Nephrology Volume 2011, Article ID 283137, 10 pages
122. Virzì Gr., Clementi A., Massimo de Cal A., Vescovo G., Granata A., Ronco C. The Hemodynamic and Nonhemodynamic Crosstalk in Cardiorenal Syndrome Type 1. Cardiorenal Med 2014;4:103–112
123. Wang D. J., Dowling T. C., Meadows D. et al., “Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine,” Circulation, vol. 110, no. 12, pp. 1620–1625, 2004.
124. 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; 26: 26-32
125. Whaley-Connell A. Gill H., Mugo M., Stump C., and Sowers J. R., “The key role of insulin resistance in the cardiometabolic syndrome,” The American Journal of the Medical Sciences, vol. 330, no. 6, pp. 290–294, 2005
126. Wood S. Trayhurn P.“Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue,” British Journal of Nutrition,vol.92, no.3,pp. 347–355, 2004.
127. Xydakis A. M., Case C. C., Jones P. H. et al., “Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight lose through caloric restriction,” Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,vol.89, no.6,pp. 2697–2703, 2004.
128. Yilmaz M. B., Yalta K., Yontar C. et al., “Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine,” Cardiovascular Drugs and Therapy, vol. 21, no. 6, pp. 431–435, 2007.
129. Zannad F, Dousset B, Alla F: Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. Hypertension 2001; 38: 1227–1232.
130. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, Bauersachs J, McMurray JJ, Swedberg K, Struthers AD, Voors AA, Ruilope LM, Bakris GL, et al: Mineralocorticoid receptor antago­nists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. Eur Heart J 2012; 33: 2782–2795.
131. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364: 11–21.
132. Zannad F, Pitt B, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709–717.
133. Zhang R. Morse S A.,., Thakur V., and Reisin E., “Hypertension and the metabolic syndrome,” The American Journal of the Medical Sciences, vol. 330, no. 6, pp. 303–310, 2005.
134. Zimmet P. Z., Alberti K. G. “Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation,” *DiabeticMedicine*, vol. 15, no. 7, pp. 539–553, 1998.
135. Ziyadeh F.N. Leptin and renal disease. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1-11
136. Zoccali C: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move. J Hypertens 2006; 24: 611–619.
137. Zuliani G., Volpato S., Ble A. et al., “High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in communitydwelling older adults: the InChianti study,” Atherosclerosis,vol. 192, no. 2, pp. 384–390, 2007.

***Приложение***

**Список научных публикаций**

**по теме исследования**

1. Лебедев Д.А. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с метаболическим синдромом / Фундаментальная наука и клиническая медицина - Человек и его здоровье: Тезисы XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2016. – с. 336-337.

Копия публикации представлена далее на 2 листах.

ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ Д.А.Лебедев, студ. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Санкт-Петербург. Россия

Целью исследования явилось изучение особенностей кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с метаболическим синдромом. Материалы и  методы: Были обследованы 100  пациентов кардиологического профиля, из  них 45  мужчин и  55  женщин средний возраст которых составил 58,5±10,4  лет. У  95  человек диагностирована ИБС, у 98 ГБ. У 48 имелись признаки метаболического синдрома (МС), у 46 кардиоренального синдрома 2 типа (КРС). Пациентов распредели- ли на 4 группы, в зависимости от наличия у них КРС и МС.В 1-ю группу были включены 35 пациентов без МС и КРС (группа контроля). 2-ю группу составили 17 пациентов с КРС 2 типа. В 3-ю группу вошли 19 па- циентов с  МС без одновременного поражения сердца и  почек. В  4-ю группу были включены 29  пациентов, у  которых имелось сочетание МС и КРС 2 типа. Данные представлены в виде: Ме (интерквартильный размах). Статистическую значимость различий и взаимосвязей оцени- вали с помощью стандартных методов непараметрической статистики. Результаты: По возрасту и полу исследуемые группы были сопоставимы. Группа пациентов с  сочетанием МС и КРС 2  типа отличалась от группы контроля по следующим показателям: ИМТ соответственно 31,1  (28,1–33,4) и  24,8  (23,0–26,3)  кг/м2, p=0,0001; СКФ соответствен- но 56,0  (48,5–66,5) и  81,6  (69,9–98,4)  мл/мин/1,73м2  p=0,0001; ЛПНП соответственно 3,7  (3,0–4,1) и  3,0  (2,0–3,8) ммоль/л, p=0,023; ТГ соот- ветственно 2,2 (1,4–2,9) и 1,6 (1,1–2,1) ммоль/л, p=0,008; ИММЛЖ со- ответственно 94,0 (90,0–96,0) и 82,0 (78,0–89,0) г/м2, p=0,0006. При проведении логистического регрессионного анализа сочетание МС и КРС 337 сопровождалось увеличением риска развития кальцификации аортального и митрального клапанов сердца: ОШ 2,204 ДИ 1,157–4,199, р=0,013. Обсуждение и  выводы. У  обследованных нами пациентов с  сочетанием МС и КРС 2 типа, при минимальной гипертрофии левого желудочка, отсутствии диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, величина СКФ соответствовала ХБП С3 стадии. Они отличались дислипидемией (уровень ЛПНП и ТГ были значимо выше, по сравнению с  контрольной группой), а  также наличием кальцификации клапанов сердца. Таким образом, сочетание МС и КРС 2 типа ухудшает сердечно-сосудистый прогноз и требует более агрессивной кардио- и нефропротективной терапии.

Автор выражает благодарность д.м.н., проф. Румянцеву А.Ш.и зав. кафедрой факультетской терапии д.м.н., проф. Шишкину А. Н.