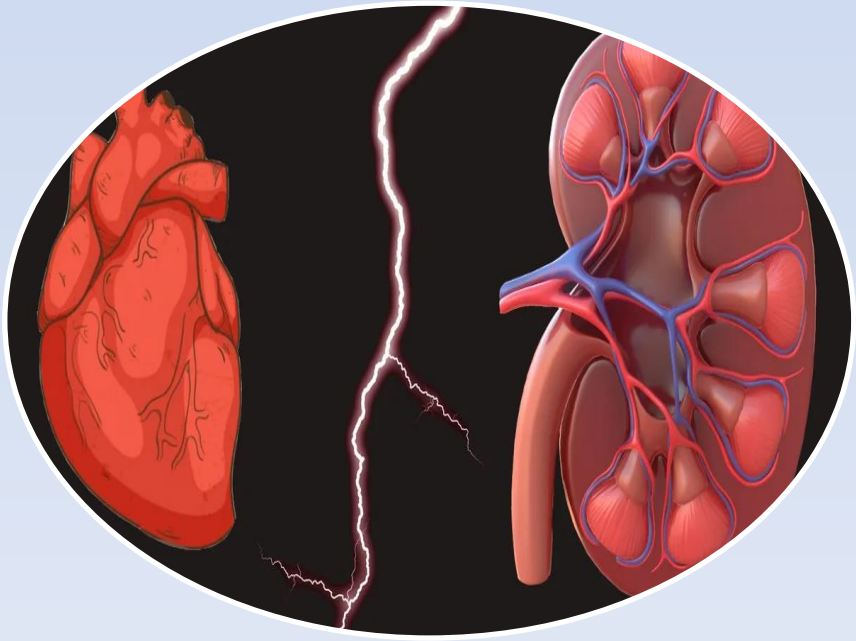
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней №1

Кардиоренальный синдром II типа: новые диагностические подходы



Щукина Елена Викторовна – заведующая кафедрой внутренних болезней №1, доктор медицинских наук, доцент

Стефано Екатерина Андреевны – ассистент кафедры внутренних болезней №1

Определение

Совокупность негативных патофизиологических процессов, которые приводят к развитию ХСН и повреждению структуры с формированием дисфункции почек принято называть **кардиоренальным синдромом (КРС).**

Тип 1. Острый КРС

Прогрессирующее снижение сердечного выброса приводит к развитию острого повреждения почек (ОПП), например, при ОКС, ИМ, ОСН

Тип 2. Хронический КРС

Хроническая дисфункция сердца приводит к прогрессивному ухудшению функции почек и дальнейшему развитию ХБП – ИБС, АГ, ХСН

Тип 3. Острый ренокардиальный синдром

ОПП приводит к развитию острой сердечной недостаточности

Тип 4. Хронический ренокардиальный синдром

ХБП становится причиной прогрессивного ухудшения сердечной функции с дальнейшим развитием ХСН

Тип 5. Вторичный кардиоренальный синдром

Другие коморбидные состояния и патологические процессы, приводящие к развитию почечной и сердечной дисфункции (СД, саркоидоз, амилоидоз)

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы / А. А. Щендрыгина, К. А. Жбанов, Е. В. Привалова [и др.] // РФК. – 2021. – № 3.

Актуальность темы

В последние десятилетия внимание терапевтического сообщества акцентировано на изучении проблемы ХСН: ранее исключительно кардиологическое состояние приобрело *мультидисциплинарный характер, а некоторые исследователи даже употребляют термин «эпидемия ХСН».*

Мультиморбидность характерна для разных типов ХСН (как со сниженной (ХСНнФВ), так и с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ ЛЖ)), *но все же более выражена у пациентов с ХСНсФВ.*

Dunlay S. M., et al. (2024)

Широкое распространение поражения почек у больных с ХСН привело к необходимости говорить о **«двойной эпидемии» – сердечной и почечной недостаточности**, что и стало причиной углубленного изучения КРС.

Исследования P. Ure˜na-Torres et al. (2020): **от 25% до 50% пациентов с ХСН** имеют **сопутствующую почечную патологию**, которая **повышает риск летального исхода на 56%,** по сравнению с пациентами, у которых нет сочетания ХСН и хронической болезни почек (ХБП).

Патогенетические пути развития КРС II типа

Повышенное центральное венозное и внутрибрюшное давление

Нейрогуморальные механизмы

Оксидативный стресс

Снижение фильтрационного давления в капиллярах клубочков

Снижение СКФ

Перерастяжение венул вокруг дистальных отделов нефрона

Сдавливание почечных канальцев и повышение в них давления

Гипоксия интерстициальной ткани почек

Дополнительная активация РААС, САС, выработка вазопрессина, эндотелина, АГ II

Спазм периферических сосудов, угнетение диуреза и натрийуреза, задержка натрия и воды

Развитие неконтролируемой АГ, повреждение нефронов

Формирование **«порочного круга»:** прогрессирование ХСН у пациента стимулирует дальнейшее прогрессирование ХБП, что, в свою очередь, усугубляет течение ХСН.

Продукция медиаторов воспаления + повреждение нефронов

Биомаркеры КРС II типа

Фактор, индуцируемый гипоксией-1α (Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha – HIF-1α) – главный медиатор регуляции ответа на гипоксию, синтезируется в почечной ткани и влияет на эритропоэз.

В исследовании Ефремовой Е.В. и др. (2022) не получено значимой связи с функциональным состоянием почек сывороточного уровня HIF-1α, но HIF-1α при ХБП действует иначе, регулируя гуморальный иммунитет, подавляя воспаление.

Была обнаружена значимая прямая связь между интерлейкином-6 (ИЛ-6) и индексом гипоксии – соотношением HIF-1α и эндогенного эритропоэтина (ЭПО).

По данным Ефремовой Е.В., и др. (2022) сывороточные уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) значительно повышены у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми пациентам, что говорит и о прогрессировании хронического воспаления.

Значимая обратная связь между уровнем СКФ и ИЛ-6: ИЛ-6 активно взаимодействует с мезангиальными клетками, подоцитами, клетками канальцев, участвуя не только в развитии ХБП, но и в развитии большого количества аутоиммунных процессов.

Высокий уровень ИЛ-6 ассоциирован как с повреждением почек, так и с **сердечно-сосудистыми осложнениями** – эндотелиальной дисфункцией, прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов

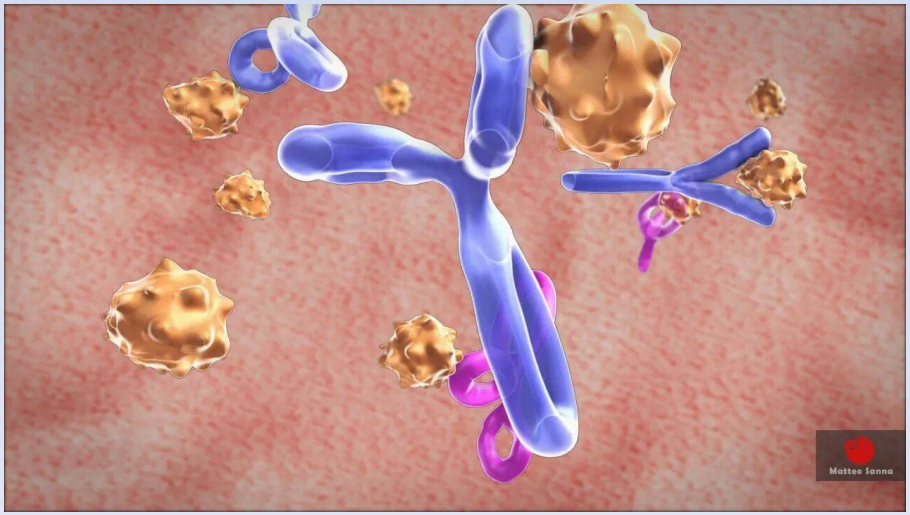
Ефремова, Е.В. Прогностические биомаркеры при хроническом кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов // Нефрология и диализ. – 2022. – Т. 2, № 24. – С. 357-365.

Биомаркеры КРС II типа

Фактор некроза опухоли (ФНО, кахексин, кахектин) – внеклеточный белок, который синтезируется моноцитами и макрофагами, стимулирует продукцию некоторых интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), интерферона-гамма, активирует лейкоциты и является одним из важнейших факторов защиты организма от патогенов.

Marchiori G. N., et al. (2017-2019): исследование, в котором приняли 129 взрослых в возрасте от 35 до 37 лет – была изучена концентрация медиаторов иммунной системы (ИЛ-6, ФНО-α, высокочувствительный С-реактивный белок) с целью оценки кардиоренального риска, связанного с образом жизни пациента.

Было доказано, что указанные **медиаторы** являются **надежным индикатором кардиоренального риска** у пациентов. Они были также связаны и с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний.



Interleukin-6, tumor necrosis factor-α, and high-sensitivity C-reactive protein for optimal immunometabolic profiling of the lifestyle-related cardiorenal risk / G. N. Marchiori, M. D. Defagó, M. L. Baraquet [et al.] // Diagnosis (Berl). – 2019. – № 1.

Галектин-3 – белок, синтезируемый большим пулом клеток организма (лимфоциты, макрофаги, остеокласты, фибробласты, лимфоциты) и участвующий в большом количестве клеточных процессов: росте, дифференцировке, стимуляции апоптоза, воспалительных реакциях, процессах фиброза, ремоделировании миокарда и почек.

Галектин-3 активирует нейтрофилы, Т-лимфоциты, может как индуцировать, так ингибировать рост и дифференциацию клеток, усиливает провоспалительные сигналы, отвечая за защиту организма от патогенных факторов.

DEAL-HF (DEventer-ALkmaar Heart Failure study): исследование длительностью >8 лет была показана **обратная взаимосвязь между уровнем галектина-3 и СКФ** вне зависимости от степени тяжести ХСН

CARE-HF, **CORONA** было дополнительно проведено определение ценности и диагностической значимости галектина-3 для пациентов с ХСН: данные исследований противоречивы, окончательно не установлены референсные значения галектина-3 и показания для использования его в практическом здравоохранении.

CARE-HF: **предиктором неблагоприятного прогноза** (смерти или госпитализации по причине ХСН) у пациентов с ХСН III-IV ФК NYHA с признаками систолической дисфункции ЛЖ был признан уровень **галектина-3 в плазме крови >30 нг/мл**. В исследовании Подзолкова В. И., и др. (2022) показано, что **повышение концентрации сывороточного галектина-3 у больных ХСН** ассоциировано в большей степени со **снижением СКФ**, чем со снижением ФВ ЛЖ. Одновременно, **достижение уровня галектина-3 в 10,3 нг/мл** можно рассматривать как предиктор развития КРС с дальнейшим ухудшением контроля ХСН и повышающим риск неблагоприятных исходов

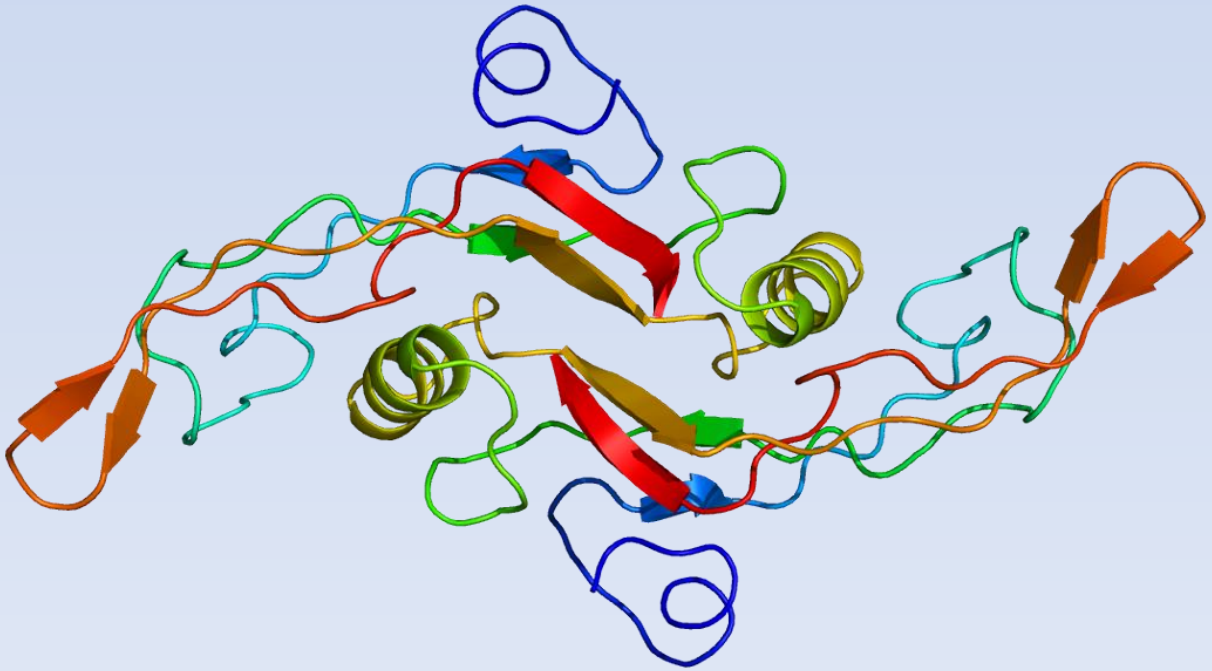
Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью / В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая, А. В. Казадаева [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 2, № 18.

Биомаркеры КРС II типа

Рост-трансформирующий фактор-бета (transforming growth factor β-1 (TGF-β1) – в настоящее время TGF-β1 рассматривается как один из маркеров прогрессирования почечной дисфункции.

Исследование Laviades C. et al., 2000: гиперпродукция TGF-β_1 ассоциирована с эссенциальной АГ, гипертрофией ЛЖ, ремоделированием сосудов, микроальбуминурией и прогрессированием ХБП.

В то же время, у группы пациентов, которая получала в течение полугода терапию лозартаном (50 мг 1 р/сутки) была скорректирована микроальбуминурия и уровень циркулирующего TGF-β.



Анализ уровня трансформирующего фактора роста β1 при хронической сердечной недостаточности / Л. П. Воронина, Ю. Г. Шварц, Р. Б. Якушев, Е. А. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, № 3.

Биомаркеры КРС II типа

Протеинурия (в частности, микроальбуминурия) – еще один важный прогностический маркер развития КРС, который доступен для рутинной оценки в кардиологическом и терапевтическом стационаре, и нуждается в грамотной интерпретации со стороны лечащего врача уже на ранних этапах своего возникновения.

В исследовании Альмухамбетовой Р.К. и др. (2019) была изучена прогностическая значимость протеинурии при КРС. В наблюдении прослеживалась четкая закономерность: чем тяжелее стадия ХСН у пациента, тем ниже у него СКФ.

Механизмы развития отрицательной кардиоренальной взаимосвязи запускаются достаточно рано, еще при нормальном уровне СКФ, а **ранним клиническим проявлением нефропатии при нормальном уровне СКФ является альбуминурия**.

Литературные источники утверждают, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события четко ассоциированы с повышением концентрации альбумина в моче, нарастанием соотношения альбумин/креатинин в моче. Так, МАУ является ранним чувствительным фактором развития ХБП

О прогностической значимости протеинурии при кардиоренальном синдроме / Р. К. Альмухамбетова, Ж. Калиахметова, Г. Толегенова [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. – № 36.

Биомаркеры КРС II типа

Цистатин С – белок, который постоянно синтезируется всеми ядерными клетками и метаболизируется в почках, ингибирует активность цистеиновых протеиназ, блокируя деградацию внеклеточного матрикса, стимулируя синтез внеклеточных структур (например, в стенках сосудов – формирование атеросклеротических бляшек, процессы ремоделирования миокарда при ХСН).

Его уровень **повышается при ренальной патологии и сердечной недостаточности**, а в лабораторной диагностике его зачастую применяют именно потому, что цистатин С является высокочувствительным и эндогенным маркером СКФ, по чувствительности более высоким, чем креатинин, т.к. креатинин:

(1) зависит от большого количества факторов (пол, вес, рост, уровень мышечной массы, степень гидратации организма, рациона);

(2) креатинин, как маркер, имеет «слепую зону» в диапазоне 40≤СКФ≤90 мл/мин/1,73 м^2: в этом интервале нет корреляции между повышением уровня креатинина и снижением СКФ.

Ранее цистатин С рассматривался как маркер КРС I типа, однако, в настоящий момент доказано, что повышение сывороточного цистатина С характерно для пожилых пациентов, у которых ежегодно снижается СКФ.

О прогностической значимости протеинурии при кардиоренальном синдроме / Р. К. Альмухамбетова, Ж. Калиахметова, Г. Толегенова [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. – № 36.

Биомаркеры КРС II типа

Вельков В. В. в своей работе (2011) ссылается на ряд наблюдений, в ходе которых были сделаны следующие выводы.

Цистатин С оказался более сильным предиктором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности, чем повышение уровня креатинина и снижение уровня СКФ.

Пациенты с **СКФ≥60 мл/мин/1,73 м2** и уровнем **цистатина выше, чем 1,0 мг/л** – это группа **преклинической ХБП.**

Уровень **цистатина С** тесно связан и с **МА**. Благодаря ряду других крупных исследований удалось сделать такие заключения:

(1) наличие преклинических заболеваний почек (уровни цистатина С > 1,0 мг/л, СКФ > 60 мл/мин/1,73 м2) или МАУ были связаны с увеличением риска смертности на 50%;

(2) при преклинических заболеваниях почек и МАУ риск смертности нарастал в 2,4 раза;

(3) одновременное наличие ХБП и МАУ вызывало возрастание риска смертности в 4 раза.

Цистатин С является важным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности, атерогенеза и прогрессирования ХБП

О прогностической значимости протеинурии при кардиоренальном синдроме / Р. К. Альмухамбетова, Ж. Калиахметова, Г. Толегенова [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. – № 36.

Выводы

Хроническая сердечная недостаточность (**ХСН**) в длительной перспективе становится причиной развития ХБП.

КРС II типа необходимо **диагностировать** у всех больных с ХСН при наличии одного или более маркеров повреждения почек в течение 3 месяцев, независимо от величины СКФ

К лабораторным маркерам повреждения почек относятся: **альбуминурия/протеинурия**; изменения **мочевого** осадка: **эритроцитурия** (гематурия), **цилиндрурия**, лейкоцитурия (пиурия); **канальцевая дисфункция**: глюкозурия в отсутствии гипергликемии, фосфатурия и др., фактор, индуцируемый гипоксией-1$^{\alpha}$, ФНО, галектин-3, рост-трансформирующий фактор-бета, цистатин С.

Продолжается изучение таких биомаркеров, как: **β2-микроглобулина** – маркера повреждения проксимальных почечных канальцев; **TIMP-1 (тканевого ингибитора металлопротеиназ-1)** – маркера ишемического ремоделирования миокарда; **натрийуретического пептида С-типа** – маркера гипоксии кардиомиоцитов, развития тубулоинтерстициального фиброза почек.

Спасибо за внимание!