



# **Кардиоренальный синдром: диагностика и фармакологическая терапия**

**Мацкевич С.А., 2021г.**

**Кафедра клинической фармакологии БГМУ**

# Кардиоренальный синдром

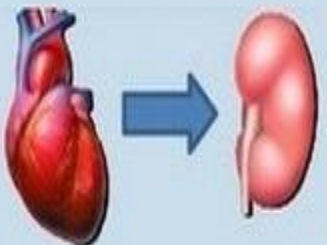
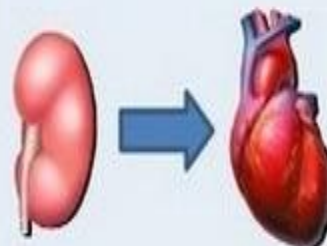
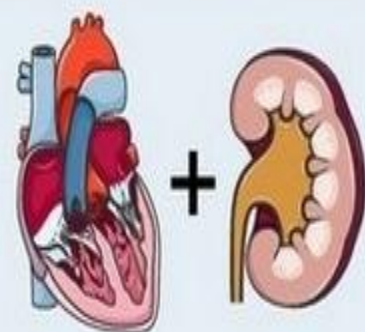
Кардиоренальный синдром (КРС) – это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа ведет к острой или хронической дисфункции другого.

- ✓ КРС включает различные острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка.
- ✓ На согласительной конференции ADQI в Венеции в 2008 г. С. Ronco et al. была представлена оригинальная классификация, в которой было выделено **пять типов КРС**.
- ✓ Рост распространенности дисфункции почек связан с увеличением числа пациентов с первичной патологией почек, сахарным диабетом, ожирением, постарением населения повреждениями почек сосудистой природы.

## КРС: история проблемы

- 1836 г. R. Bright указывает на связь АГ и ГЛЖ с поражением почек при нефритах
- Е.М. Тареев подтверждает роль почек в генезе АГ и сердечных отеков  
«Гипертоническая болезнь» 1948 г.  
«Нефриты», 1958 г.
- 1951 г. Термин «Кардиоренальный синдром»  
Ledoux P. Cardiorenal syndrome. *Avenir Med.* 1951;48(8):149-53.
- 2008 - Согласительная конференция ADQI по кардиоренальным синдромам  
ADQI Consensus Group. *Eur Heart J* 2010;31:703-711  
Ronco R. et al. Cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol* 2010;165:360

# Классификация кардиоренальных синдромов

	Острые	Хронические
	Тип 1 Острый кардиоренальный	Тип 2 Хронический кардиоренальный
	Тип 3 Острый ренокардиальный	Тип 4 Хронический ренокардиальный
<b>Первичное событие</b> → 		Тип 5 Вторичный кардиоренальный

# Тип 1. Острый кардиоренальный синдром

Острое ухудшение сердечной деятельности, ведущее к почечному повреждению и/или дисфункции



- ❖ При сердечной недостаточности летальность обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), а ОПШ протекает более тяжело у пациентов со сниженной ФВЛЖ по сравнению с пациентами, имеющими сохраненную ФВЛЖ.

## Тип 2. Хронический кардиоренальный синдром. Хронические нарушения сердечной деятельности, ведущие к почечному повреждению и/или дисфункции



- ❖ Для КРС 2-го типа характерно наличие хронической патологии сердца, приводящей к прогрессированию ХБП. Нарушение функционального состояния почек широко распространено среди пациентов с ХСН (45–63,6 %) и является независимым негативным прогностическим фактором сердечно-сосудистой смерти, при этом выявлен биологический градиент между выраженностью почечной дисфункции и ухудшением клинических исходов.

### Тип 3. Острый ренокардиальный синдром.

Острое ухудшение почечной функции, ведущее к сердечному повреждению и/или дисфункции

Первичное событие

Острое почечное повреждение

RIFLE-AKIN



Перегрузка объемом

Снижение СКФ

Активация САС

Активация РААС

Вазоконстрикция

Нарушения электролитного состава, КЩС, гемостаза

Гуморальные сигналы



Вторичное событие

- ОСН
- ОКС
- Аритмии
- Кардиогенный шок

ESC, ANA/ACC



❖ Перегрузка жидкостью может привести к развитию отека легких, гиперкалиемия и развивающийся при почечной недостаточности ацидоз способствуют возникновению аритмий. Кроме того, ишемия почек сама может спровоцировать воспаление и апоптоз кардиомиоцитов. При тяжелом остром почечном повреждении (ОПП) может развиваться нестабильность гемодинамических показателей в виде гипотонии, нарушений ритма и проводимости, миокардиальной ишемии.

# Тип 4. Хронический ренокардиальный синдром. Хроническое нарушение функции почек, ведущее к сердечному повреждению, заболеванию и/или дисфункции



❖ У пациентов с хронической патологией почек распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, общая и кардиальная летальность коррелируют с тяжестью почечной дисфункции.



# Тип 5. Вторичный кардиоренальный синдром. Одновременное повреждение и/или дисфункция сердца и почек на фоне системного заболевания

Первичное событие

Вторичное событие

Нейрогормональная активация

Системная патология:

- Сепсис
- Амилоидоз
- СД
- Васкулиты

Гемодинамические изменения

Усиление метаболизма

Экзогенная интоксикация

Иммунологический ответ



ОСН  
ОКС  
ОПП  
ХСН  
ХБП

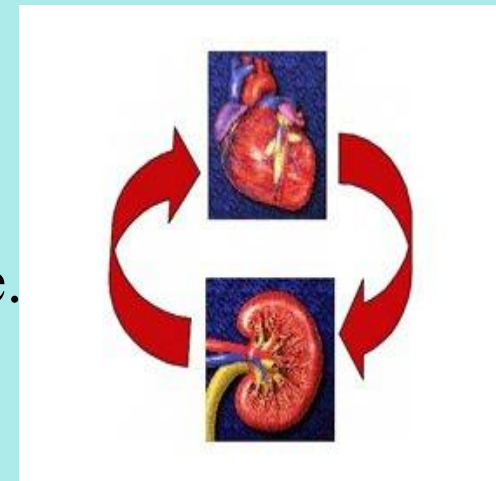
Критерии диагностики конкретного заболевания

ESC, ANA/ACC,  
RIFLE/AKIN, KDOQI,  
ВНОК/НОНР

- ❖ Развитие функциональной депрессии миокарда и неадекватный сердечный выброс способствуют дальнейшему ухудшению функционального состояния почек как при 1-м типе КРС, а ОПП влияет на функциональное состояние сердца как при КРС 3-го типа, в результате чего возникает порочный круг, значительно ухудшающий состояние обоих органов.

# Патофизиология

- Кардиоренальные взаимоотношения в условиях физиологической нормы представлены А. Guyton (1990) в виде гемодинамической модели, в которой почками осуществляется контроль объема внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, в то время как сердце контролирует системную гемодинамику.
- Центральным звеном этой модели является РААС, эндотелийзависимые факторы и их антагонисты – натрийуретические пептиды (НУП) и каллекреин-кининовая система.
- При поражении одного из органов происходит активация РААС и симпатической нервной системы, развивается дисфункция эндотелия и хроническое системное воспаление.



# Патофизиология

- Образуется порочный круг, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности.
- Прямые и косвенные влияния каждого из пораженных органов друг на друга могут приводить к появлению и сохранению сочетанных расстройств **сердца и почек** через сложные нейрогормональные механизмы обратной связи.
- Кроме того, у многих пациентов с КРС имеется **анемия**, которая включается в этот порочный круг, частота ее выявления увеличивается с увеличением функционального класса ХСН по NYHA, а уровень гемоглобина обратно пропорционален размерам левого желудочка сердца и выраженности ГЛЖ.



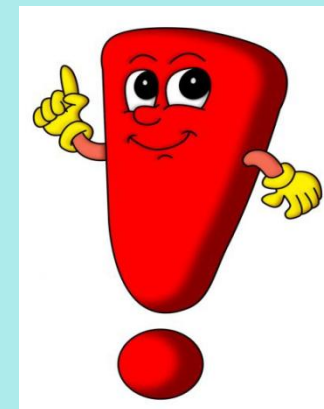
# Диагностика КРС

## Биомаркеры

- **Натрийуретические пептиды** (BNP, NT-proBNP) – используют для выявления острого повреждения миокарда при **КРС 1-го и 3-го типов** (маркеры острой сердечной недостаточности, в том числе у пациентов с почечной недостаточностью). Отмечается также высокая корреляция значений NT-proBNP с уровнем СКФ.
- **Тропонины** используются в качестве чувствительных маркеров некроза миокарда. Однако повышение уровней тропонинов наблюдается и у пациентов с ХБП без клиники ОКС, обусловленное, по-видимому, как снижением их клиренса, так и возможным повреждением миокарда в условиях уремии.
- Тем не менее повышенные уровни тропонинов ассоциируются с увеличением смертности при ХБП и имеют прогностическое значение при **КРС 4-го типа**.

## Биомаркеры

- Определение концентраций **миелопероксидазы** (маркера нарушения метаболизма кардиомиоцитов, окислительного стресса и воспаления) и **провоспалительных цитокинов** (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов-1 и -6), способствующих повреждению и апоптозу кардиомиоцитов – можно использовать для раннего выявления повреждения миокарда.
- Ранняя диагностика острого повреждения почек (ОПП) при КРС 1-го и 3-го типов остается сложной задачей, поскольку повышение сывороточного креатинина, которое в настоящее время является критерием диагноза ОПП, наблюдается на фоне уже развившегося повреждения почек.



## Биомаркеры

- Ассоциированный с нейтрофильной желатиназой **липокалин** (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – **NGAL**) – наиболее ранний маркер, выявляемый в крови и моче пациентов с ОПП, опережает повышение уровня креатинина на 48–72 часа.
- **Цистатин С** превосходит креатинин в диагностике почечной дисфункции, повышение его в сыворотке крови является маркером снижения СКФ, а в моче – канальцевой дисфункции.
- **Молекула почечного повреждения** (kidney injury molecule 1-**KIM-1**) – белок, обнаруживаемый в моче после ишемического или токсического повреждения проксимальных канальцев, является высокоспецифичным маркером ишемического ОПП.
- Повышение уровня **провоспалительного цитокина интерлейкина-18** (IL-18) в моче специфично для острой ишемии почечной ткани и не характерно для нефротоксического повреждения, ХБП и инфекции мочевых путей.

# Биомаркеры

- Экскреция лизосомального фермента N-ацетил- $\beta$ -d-глюкозаминидазы (NAG) с мочой – чувствительный и ранний качественный и количественный маркер канальцевого повреждения.
- Появление а также нарастание МАУ и протеинурии, СРБ – ранние маркеры почечного повреждения при 2-м типе КРС.
- Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы при КРС 4-го типа ассоциируются с повышением плазменных уровней специфических биомаркеров: тропонины, асимметричный диметиларгинин (ADMA), ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI 1), гомоцистеин, НУП, СРБ, сывороточного амилоидного белка А, альбумина, модифицированного ишемией, что свидетельствует о связи между хроническим субклиническим воспалением, прогрессированием атеросклероза и негативными сердечно-сосудистыми и почечными исходами.

# Наиболее часто используемые нефротоксические ЛС

➤ **НПВС** – при длительном применении возможно необратимое снижение почечной функции, при кратковременном – интерстициальный нефрит, ишемия почек. Основным механизмом нефротоксичности для НПВС является снижение синтеза простагландинов (которые оказывают вазодилатирующий эффект) в ткани почек, что может привести к повышению тонуса афферентной артериолы почечного клубочка и, соответственно, уменьшению кровотока в клубочке и снижению образования мочи.

➤ **Антибиотики** – аминогликозиды, сульфониламиды, амфотерицин В. Обладают потенциально нефротоксическим эффектом и могут приводить к развитию острого почечного повреждения.





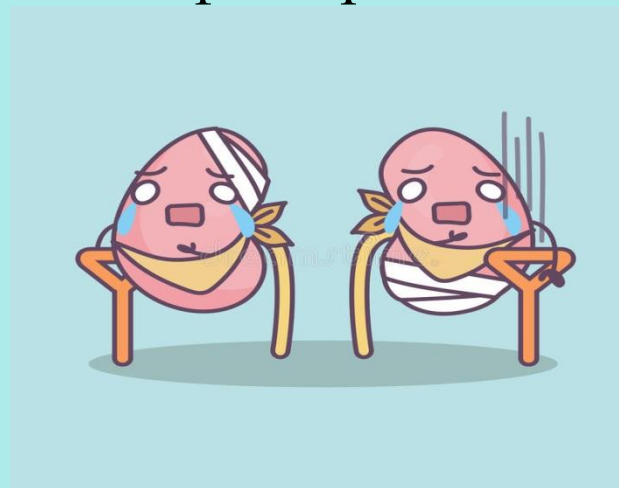
# Наиболее часто используемые нефротоксические ЛС

➤ **Радиоконтрастные препараты.** Применяемые при ряде рентгеновских методов исследования радиоконтрастные препараты могут приводить к развитию острого почечного повреждения, прежде всего – среди пациентов с факторами риска развития ОПП.

➤ **Иммуносупрессанты** – циклоспорин, такролимус, метотрексат.

➤ **Другие классы ЛС** – иммуноглобулины, препараты лития, противоопухолевые ЛС.

Эти две группы ЛС могут потенциально приводить к острому почечному повреждению, однако их применение у значительной части пациентов не имеет альтернатив.



# Фармакологическая терапия КРС

**КРС-1 тип** – развитие острого почечного повреждения (ОПП) оказывает влияние на эффективность лечения ОСН.

- Имеет место неадекватная почечная перфузия, вследствие низкого сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления, что приводит к возникновению «застойной почки».
- Характерен феномен рефрактерности к диуретической терапии.
- Увеличение дозы диуретиков или использование их комбинаций может стать дополнительным ятрогенным механизмом ОПП. Петлевые диуретики можно титровать в зависимости от состояния функции почек, уровня систолического АД, длительности их использования.
- При рефрактерной к терапии задержке жидкости возникает необходимость применения методов изолированной ультрафильтрации.

## Фармакологическая терапия КРС

- Развившееся ОПП с или без гиперкалиемии может лимитировать назначение иАПФ, БРА, антагонистов альдостерона, препаратов, которые по данным крупных контролируемых рандомизированных исследований улучшают выживаемость при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда.
- Назначение бета-блокаторов показано только после ликвидации симптомов ОСН у пациентов со стабильной гемодинамикой, при этом дозу ЛС надо титровать медленно и постепенно.
- Гипотония, возникающая при использовании вазодилататоров, может усиливать почечное повреждение.



# Фармакологическая терапия КРС

**КРС 2 тип.** Важную роль играет оптимальное управление балансом натрия и экстрацеллюлярной жидкости, что достигается при низкосолевой диете и адекватном использовании диуретиков.

- ЛС, доказано снижающими заболеваемость и смертность, потенциально замедляющими прогрессирование ХСН, являются иАПФ, бета-блокаторы, БРА, антагонисты альдостерона.
- Также используются комбинации нитратов и гидралазина, сердечная ресинхронизация.
- В настоящее время нет доказательной базы по лечению ХСН у лиц с сопутствующим поражением почек, т. к. эти пациенты обычно исключены из трайлов по лечению ХСН. Для этих пациентов типично наличие гиперволемии, что требует усиления диуретической терапии.

# Фармакологическая терапия КРС

- Предпочтение отдается комбинациям умеренных доз петлевого диуретика с другими диуретиками, поскольку повышение доз петлевых диуретиков будет ассоциировано с неблагоприятными исходами, возможно, вследствие добавочной активации нейрогуморальных путей.
- Назначение иАПФ и БРА может вызывать транзиторное нарушение функции почек, особенно у пациентов из групп риска (ХБП, стеноз почечных артерий). При назначении ЛС, блокирующих РААС, показан строгий контроль уровня калия и при необходимости — ограничение его поступления с пищей.
- Изменение фармакокинетики при почечной недостаточности требует коррекции дозы некоторых ЛС (антиагреганты, антикоагулянты) в связи с повышением риска спонтанной кровоточивости.

## Фармакологическая терапия КРС

**КРС-3 тип** – острое нарушение почечных функций, что приводит к острому коронарному повреждению и/или дисфункции (ОСН, аритмия). Самая частая проблема - задержка натрия и воды, декомпенсация сердечной деятельности, гиперкалиемия, уремия.

- ОПП, индуцированное рентгеноконтрастными препаратами, - ведущая причина ятрогенного повреждения почек. Частота случаев рентгеноконтрастного ОПП в зависимости от групп риска (возраст, наличие почечной и/или сердечной недостаточности, сахарного диабета) и характера процедуры (тип, объем, способ введения контраста) - 1–40% случаев.
- Развитие умеренной гиперкреатинемии при ОПП иногда служит поводом для отмены иАПФ и/или диуретиков, что может спровоцировать декомпенсацию СН.

## Фармакологическая терапия КРС

**КРС-4 тип** – основу нефропротективной стратегии составляют ЛС, блокирующие РААС: иАПФ и БРА, обладающие антипротеинурическим, антигипертензивным, антипролиферативным эффектами. Требуется коррекция дозы этих ЛС, мониторинг уровня креатинина и калия сыворотки крови.

- В рандомизированных клинических исследованиях при ХСН доказана польза назначения иАПФ, БРА, бета-блокаторов, антагонистов альдостерона, но данные об их эффективности и безопасности у пациентов с нарушением функции почек ограничены. У части пациентов может развиваться интрадиализная гипотония из-за образования брадикинина, усиливающегося при действии иАПФ.
- Дополнительная стратегия лечения КРС-4 включает коррекцию анемии, артериальной гипертензии, фосфорно-кальциевого обмена и обеспечения адекватного диализа.

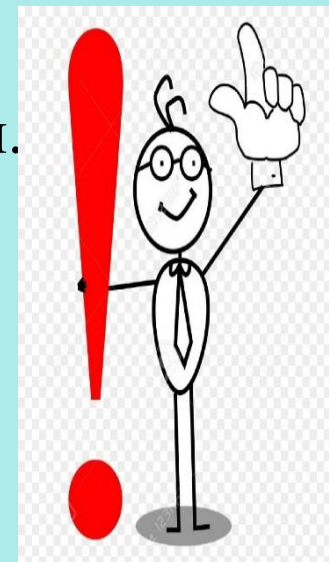
# Фармакологическая терапия КРС

**КРС-5 тип** – состояние, при котором системная патология приводит к сочетанной сердечной и почечной дисфункции.

- Спектр состояний, которые одновременно приводят острому/хроническому патологическому взаимодействию сердце–почки, чрезвычайно разнообразен: системные и инфекционные заболевания, опухоли, осложнения лекарственной терапии, амилоидоз, сахарный диабет и т. д.).
- Точных данных об эпидемиологии данного варианта КРС нет. Механизмы его развития сложны и требуют уточнения. В связи с этим лечение на сегодняшний день заключается в воздействии на основную причину заболевания.



- ❖ Наиболее часто используемые в кардиологической практике иАПФ и БРА являются основными классами **нефропротективных ЛС**, т.е. направленных на замедление прогрессирования почечной дисфункции, уменьшение снижения СКФ и выраженности протеинурии.
- ❖ Однако эти ЛС за счет воздействия на внутрпочечную гемодинамику могут приводить к развитию **острого почечного повреждения**. Поэтому обязательно следует помнить об абсолютных противопоказаниях к назначению ингибиторов РААС – двустороннем стенозе почечной артерии, беременности, нескоррегированной гиперкалиемии, индивидуальной непереносимости.
- ❖ **С осторожностью** ингибиторы РААС должны назначаться при распространенном атеросклерозе, при СД 2 типа, у пожилых лиц, при дегидратации, на фоне приема НПВС.



The image features two hands, one on the left and one on the right, positioned to form a heart shape. The fingers are curled inward, and the thumbs point towards each other. In the center of the heart-shaped opening is a medical illustration of two human kidneys. The kidneys are depicted in a reddish-brown color, with their characteristic bean-like shape and the renal pelvis and ureters. The background is a plain, light color, and the entire image is framed by a light blue border.

БЛАГОДАРЮ

ЗА

ВНИМАНИЕ