



Кардиоренальный синдром – место в клинической практике

В.Ю. Ряснянский

Кафедра внутренних болезней и нефрологии
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

4 сентября (пятница) 15:30. Отделение диализа. Телефонный звонок.

Рхг. - У нас мужчина 75 лет, стенокардия напряжения 3 ф.к.), поступил вчера, планово, на коронарографию, калий 6,1, креатинин 400 (месяц назад – 250).

Неф. - Какой пульс, что на ЭКГ (признаки гиперкалиемии?), что получает?

Рхг. - Пульс 54, ЭКГ надо посмотреть ..., принимает Энап и Верошпирон

Неф. - А что хотите?

Рхг. – его бы «прокапать», чтобы коронарографию сделать ...

За 2,5 месяца до поступления перенес Q-инфаркт со стентированием и нарастанием креатинина со 140 до 250 мкмоль/л. У нефролога не был.

Основные поводы для консультации нефролога в стационаре, оказывающем плановую помощь

1. Коронарография у пациента с ХБП
2. Анестезиолог «не дает добро»
3. Азотемия после какой-либо интервенции: чаще после кардиохирургических вмешательств
4. Азотемия после коронарографии (часто при повторном поступлении на операцию)
5. Азотемия у пациента с декомпенсированной ХСН
6. Мочевой синдром, нефропатия при системных заболеваниях, сахарном диабете

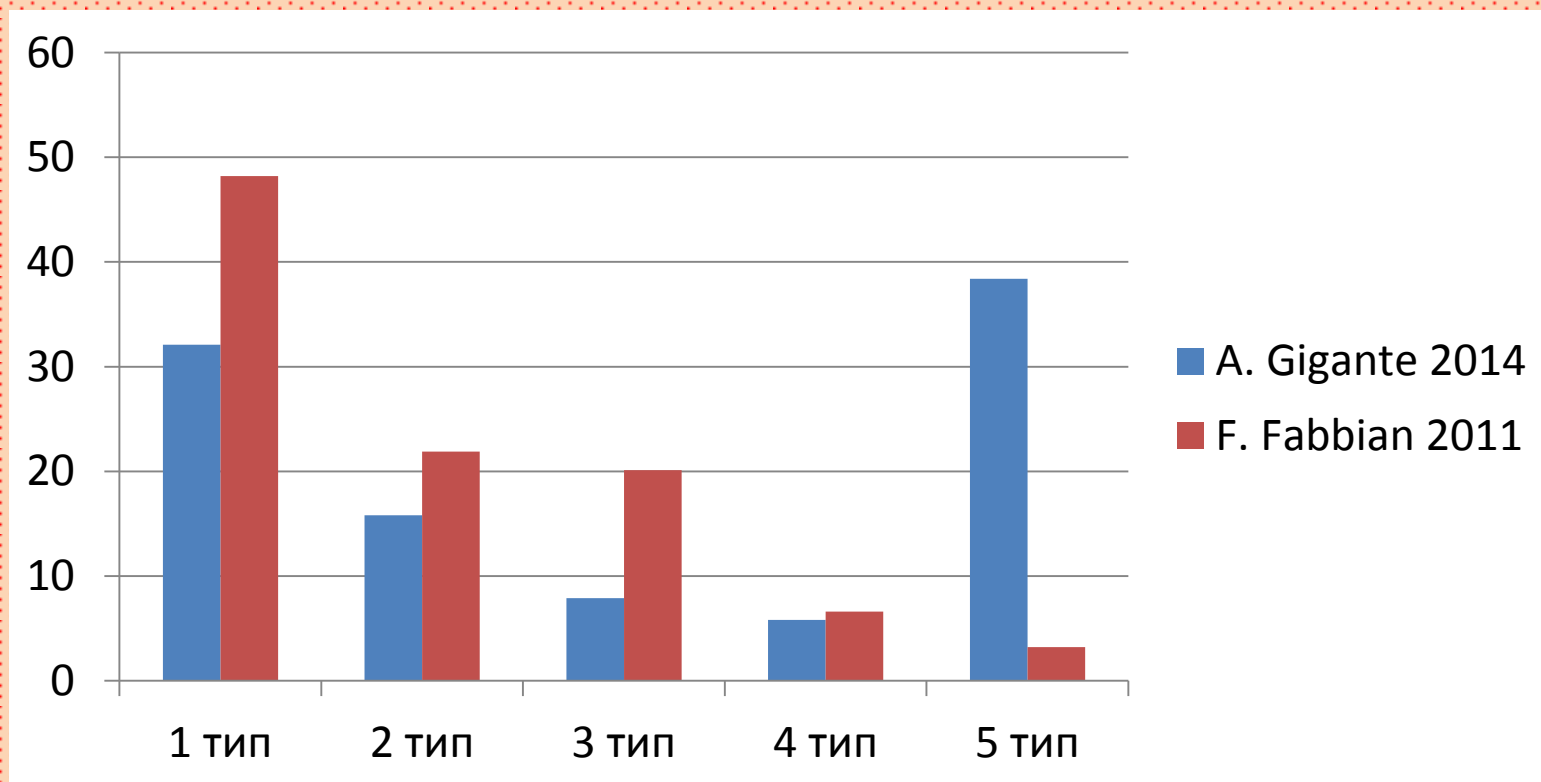
ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- Кардиоренальный синдром – это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого.

Классификация

- Тип 1:** Острое ухудшение функции сердца, приводящее к повреждению или дисфункции почек (ОПП).
- Тип 2:** Хроническая сердечная недостаточность, приводящая к повреждению или дисфункции почек (ХБП).
- Тип 3:** Острое нарушение почечных функций (ОПП), приводящее к острому коронарному повреждению и/или кардиальной дисфункции (ОСН, аритмия).
- Тип 4:** Поражение почек влияет на снижение сердечной функции, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Тип 5:** Системная патология приводит к сочетанной сердечной и почечной дисфункции.

Распространенность разных вариантов КРС



Статистика по распространенности разных вариантов КРС вероятно зависит от профиля госпитализированных больных

Общность в патогенезе разных типов КРС

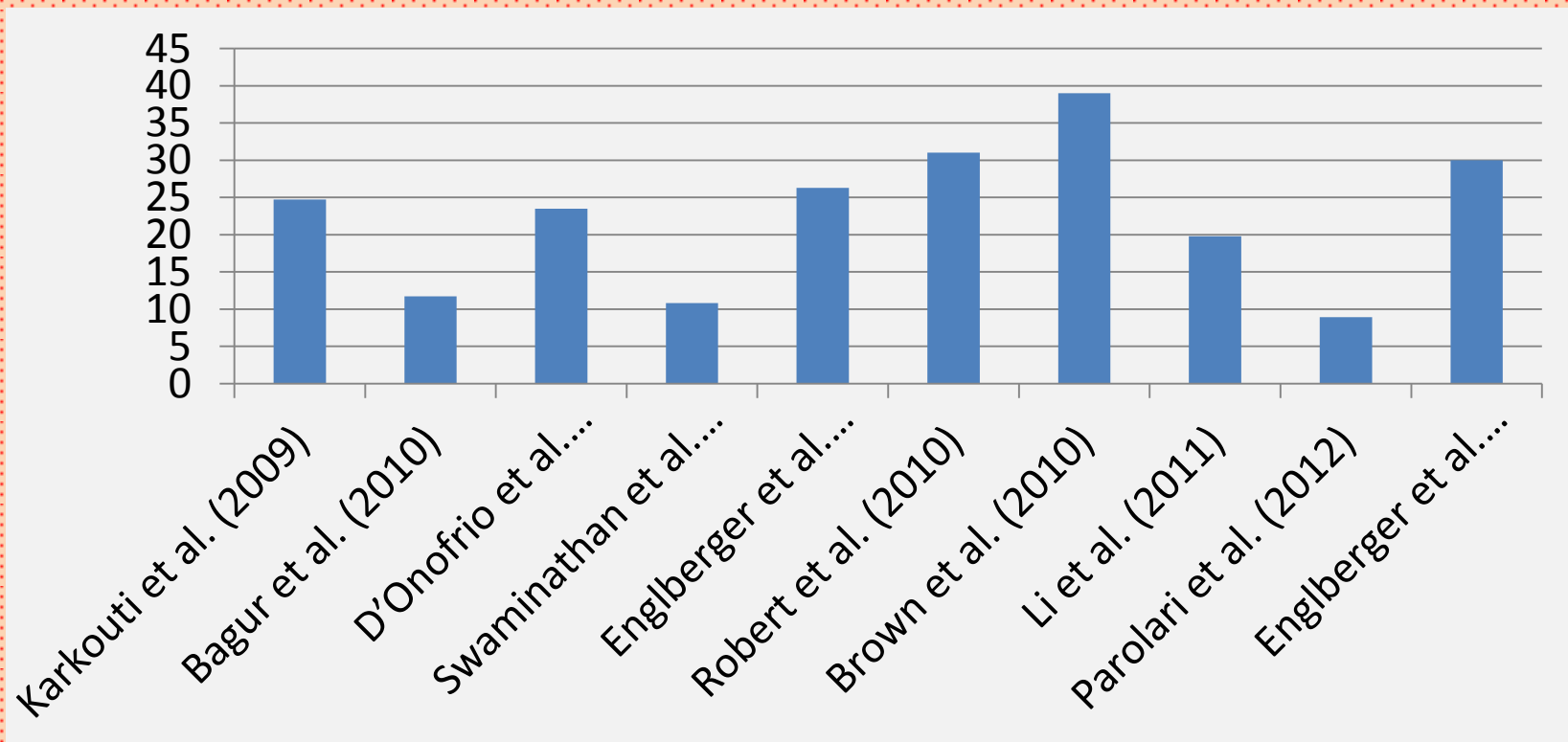


Это не просто синдром взаимного отягощения, это синдром в котором разные исходные факторы патогенеза приводят к активации во многом общих механизмов прогрессии

25-33% пациентов с острой сердечной недостаточностью

ОСТРЫЙ КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (КРС 1 типа)

Частота развития ОПП (критерии RIFLE и AKIN) после кардиохирургических вмешательств



Развитие ОПП повышает летальность более чем в 10 раз, среди пациентов, которые требуют начала ЗПТ, летальность достигает 50%*.

*Cheng and Chen: Clinical Prediction Scores for Type 1 Cardiorenal Syndrome Derived and Validated in Chinese Cohorts *Cardiorenal Med* 2015;5:12–19

Особенности патогенеза КРС 1 типа



Тяжесть и длительность гемодинамических расстройств определяет последствия ишемии от быстро обратимой гемодинамической (преренальной) дисфункции до острого канальцевого некроза с ярко выраженным воспалительным и иммунным ответом

Идеализированная модель использования лабораторных маркеров для контроля баланса между перегрузкой объемом и почечным повреждением

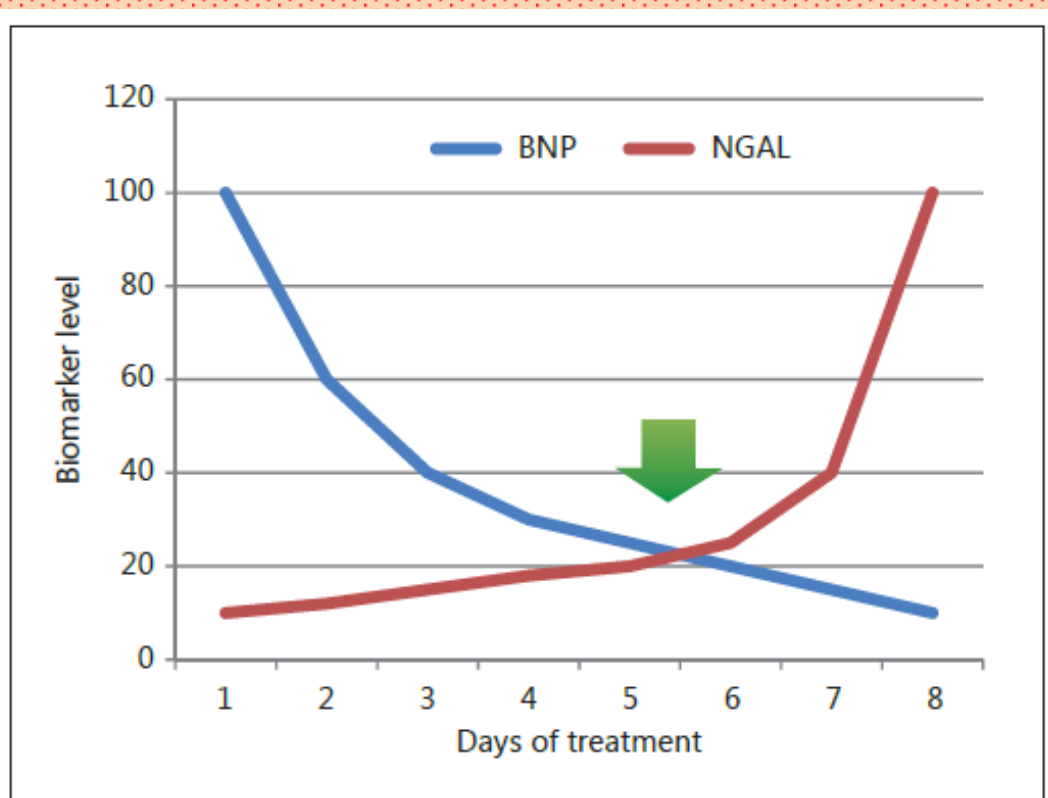


Fig. 1. Idealized response of cardiac and renal biomarkers on treatment of CRS. Arrow: point of optimal diuresis without initiating AKI.

Маркеры баланса гипергидратации и повреждения канальцев

Проблемы

- Парадигма реаниматолога: «подсушить»
- Парадигма нефролога «умеренная гипергидратация»
- Критерии дифф диагноза олиго- и анурии между гемодинамическими (преренальными) механизмами и острым канальцевым некрозом
- Снижение перфузии кишки, всасывание эндотоксинов, быстрое присоединение системной инфекции, частые кровотечения
- Использование вазопрессоров с не всегда понятным действием на почечную гемодинамику
- Сроки подключения ЗПТ (на практике мы часто это делаем только тогда когда есть жизненные показания)

Показания к началу экстракорпоральной гемокоррекции

- **Традиционный подход**- угрожающие осложнения связанные с дисбалансом жидкости, электролитов и КЩС
- **Альтернативный подход** – предупредительное начало экстракорпоральных методов лечения (геофильтрация и гемодиафильтрация).
Обоснование – коррекция воспалительной реакции которая неизбежна при любом остром состоянии.

Запоздалое начало ЗПТ ассоциируется с увеличением риска госпитальной летальности более чем в 4 раза (*Garcia-Fernandez N и др. 2011*)

Риск который не замечаем

- Развитие ОПП повышает в ближайшие 3 года риск сердечной недостаточности и ОИМ*
- KDIGO рекомендует через 3 месяца после разрешения ОПП проводить оценку пациентов на предмет нового ОПП или утяжеления имевшейся ХБП
- Данные USRDS** свидетельствуют, что только 13.2% пациентов перенесшие ОПП посещают нефролога в течении последующих 3-х месяцев

*Gammelager et al. Critical Care 2014,
**US Renal Data System: USRDS; 2012.

В С.Петербурге пациенты с ОПП после выписки у нефролога не наблюдаются

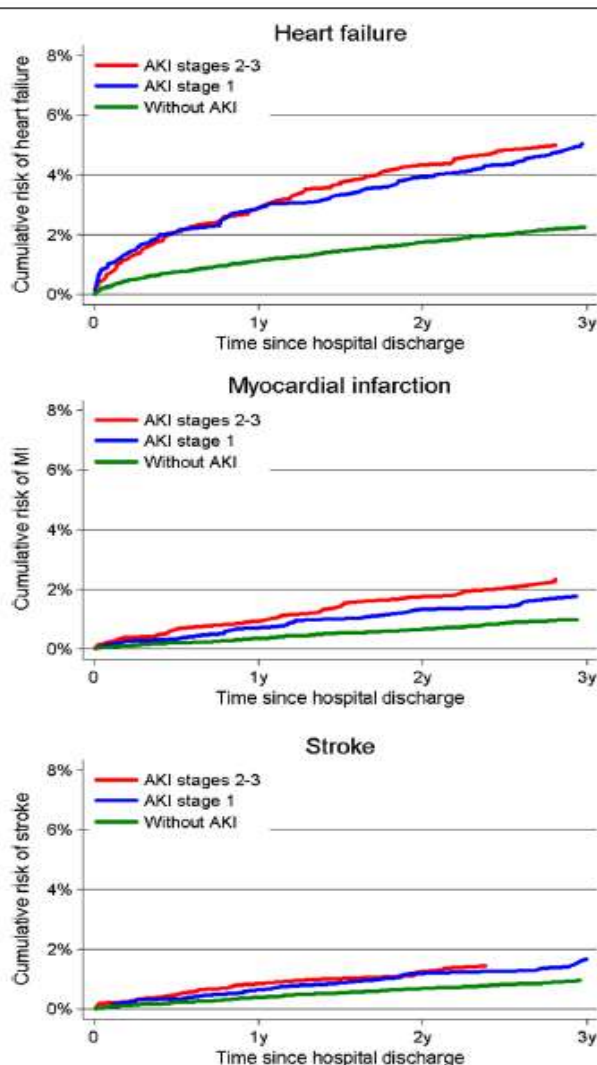


Figure 1 Three-year crude cumulative incidence of heart failure, myocardial infarction, and stroke by AKI stage. AKI, acute kidney injury.

ХРОНИЧЕСКИЙ КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (КРС 2 типа)

Факторы снижающие фильтрацию при КРС 2 типа

1. Снижение сердечного выброса
2. Повышение интраабдоминального давления
3. Повышение венозного давления
4. Внутрисосудистая гиповолемия
5. Снижение перфузии клубочка на фоне приема иАПФ
6. Гемоконцентрация
7. Снижение системного АД
8. Снижение онкотического давления плазмы

Особенности патогенеза КРС 2 типа



Это хронический процесс с компенсаторными механизмами посредником которых выступает нейроэндокринная активация, и эти процессы постепенно переходят в стадию декомпенсации

Механизмы адаптации

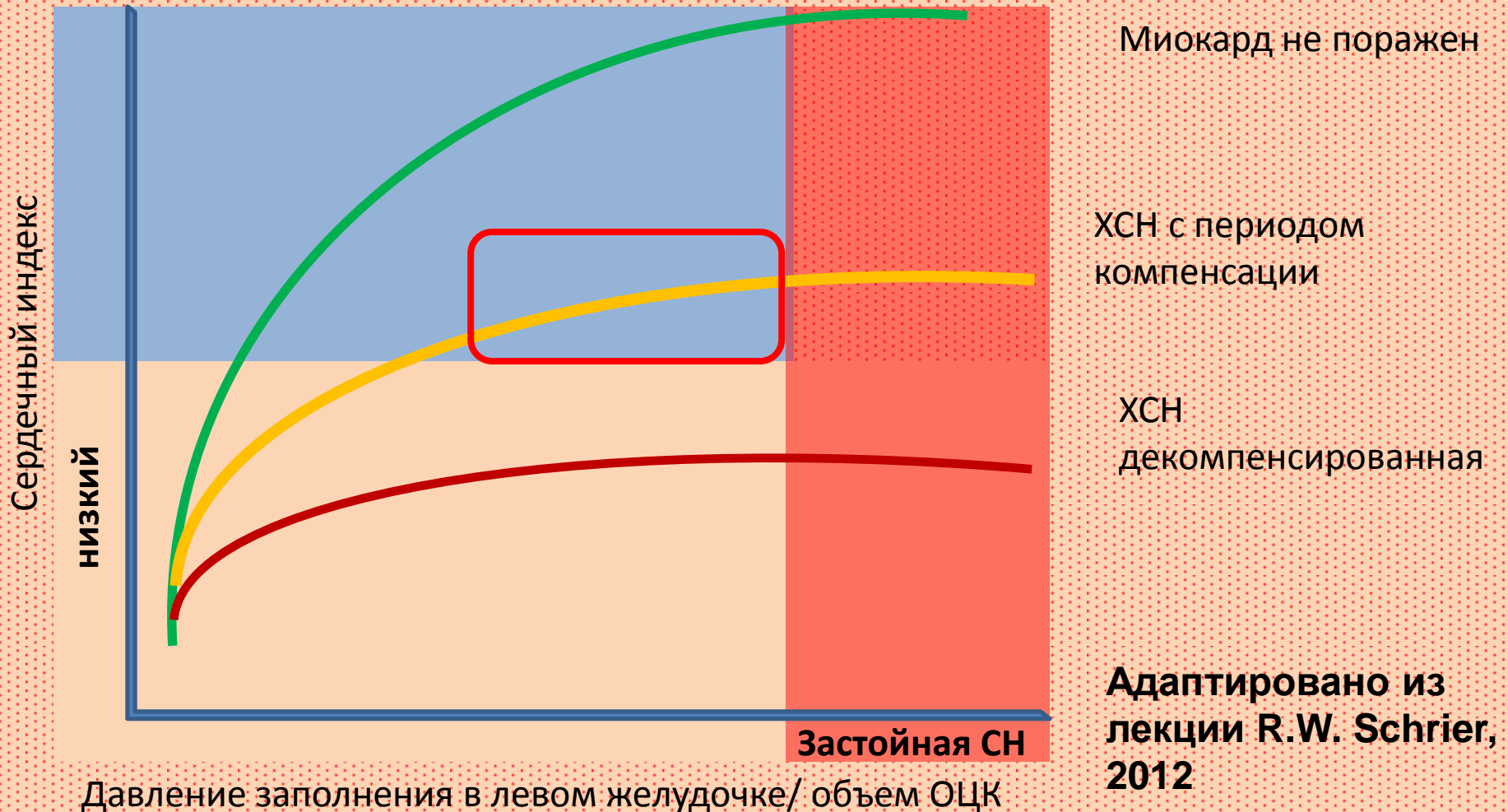
Снижение сердечного индекса

Снижение перфузии почек, активация СНС:
задержка натрия и воды, вазоконстрикция

Повышение преднагрузки: Повышение
сердечного индекса (закон Франка-Старлинга)

Поддержание почечной перфузии: СКФ не
снижается

Кривая Франка-Старлинга: миокард не поражен и СН разной степени



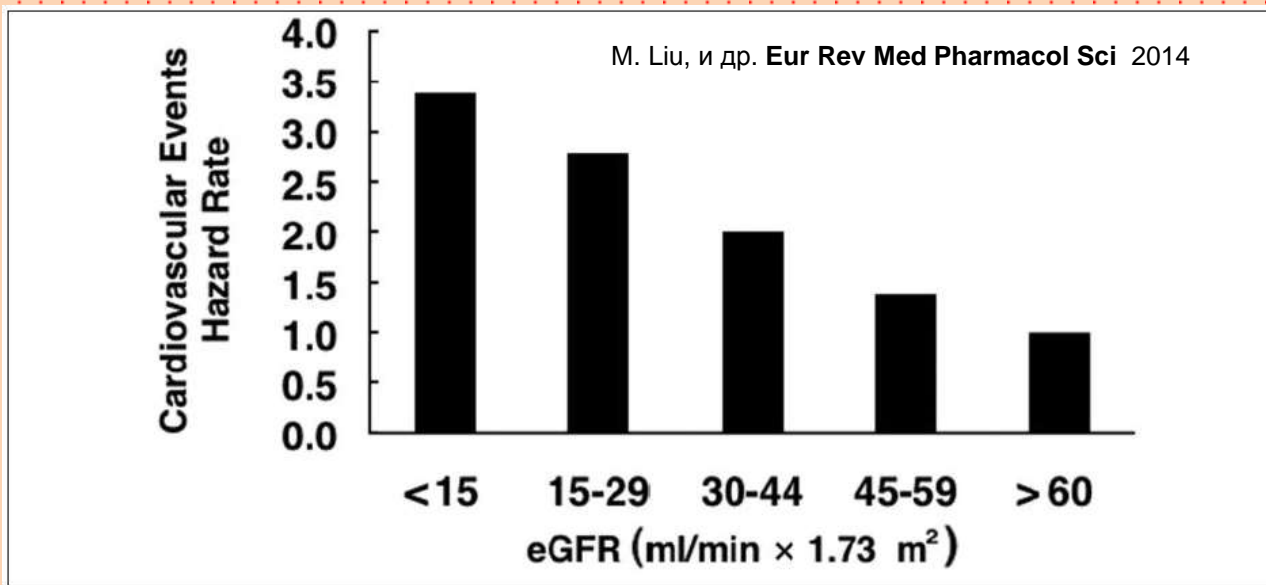
Цель терапии - поддержать сердечный индекс не допуская ЗСН, балансируя между рисками перегрузки объемом и внутрисосудистой гиповолемии

Схема терапии КРС 2 типа



Маркеры для оценки

- Маркеры клубочковой фильтрации (креатинин, цистатин С)
- Маркеры гидратации (BNP)
- Маркеры поражения канальцев (NAG, NGAL и KIM 1) – вероятность ОПП
- Маркеры прогноза (микроальбуминурия)



ХРОНИЧЕСКИЙ РЕНОКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (КРС 4 типа)

За 4 недели умеренная уремия при отсутствии гипертензии приводит к достоверному нарастанию гипертрофии ЛЖ, нарушению биоэнергетики клеток (снижение креатин фосфата) нарушению контрактильности волокон миокарда

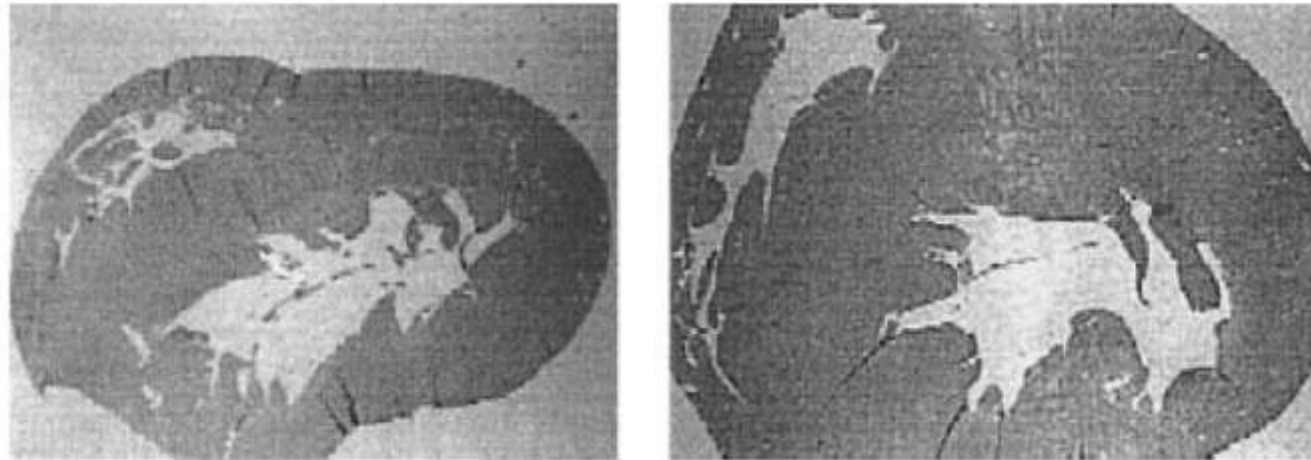
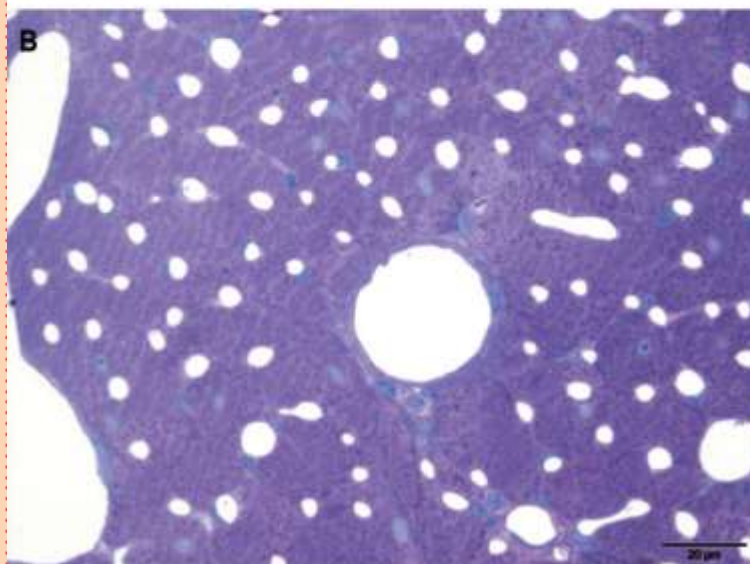
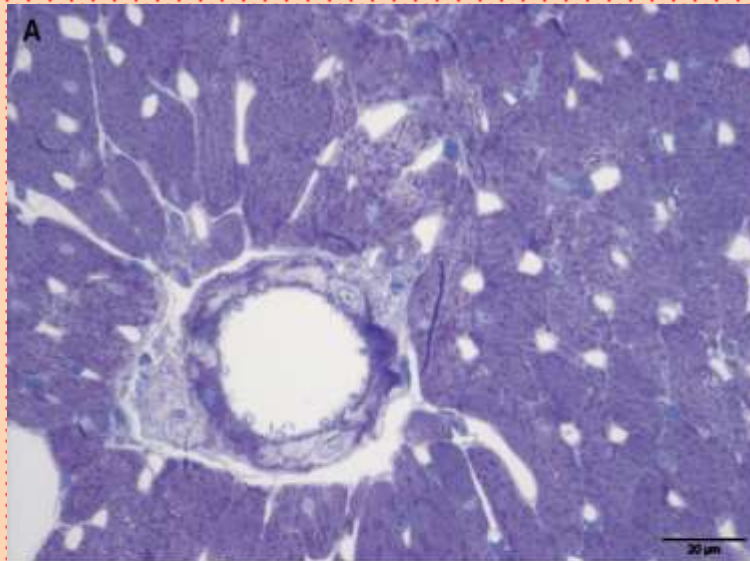


Fig. 2. Typical cross sections of control (left) and uraemic (right) hearts, showing significant hypertrophy of the left ventricle in the experimental group. Tissue stained with haematoxylin and eosin (original magnification $\times 10$).

Типичные морфологические изменения миокарда



- Утолщение стенки интрамиокардиальных артериол
- Гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток артериол
- Развитие и распространение периваскулярного фиброза с повышением массы коллагена и интестинальных фибробластов,
- Уменьшение количества капилляров на единицу площади
- Гипертрофия кардиомиоцитов с уменьшением их количества

K. Amann J Am Soc Nephrol 2006

Факторы риска сердечно-сосудистых болезней при ХБП

1. Традиционные: возраст, пол, АГ, повышение ЛПНП, снижение ЛПВП, СД, курение, физическая активность, менопауза, ГЛЖ, анамнез ИБС
2. Общие с другими патологическими состояниями (воспаление, эндотелиальная дисфункция, повышение симпатической активности и т.д.)
3. Патогномоничные для поражения почек
4. Модифицированные под влиянием ХБП общепопуляционные факторы риска (изменение характера дислипидемии)

Особенности патогенеза КРС 4 типа

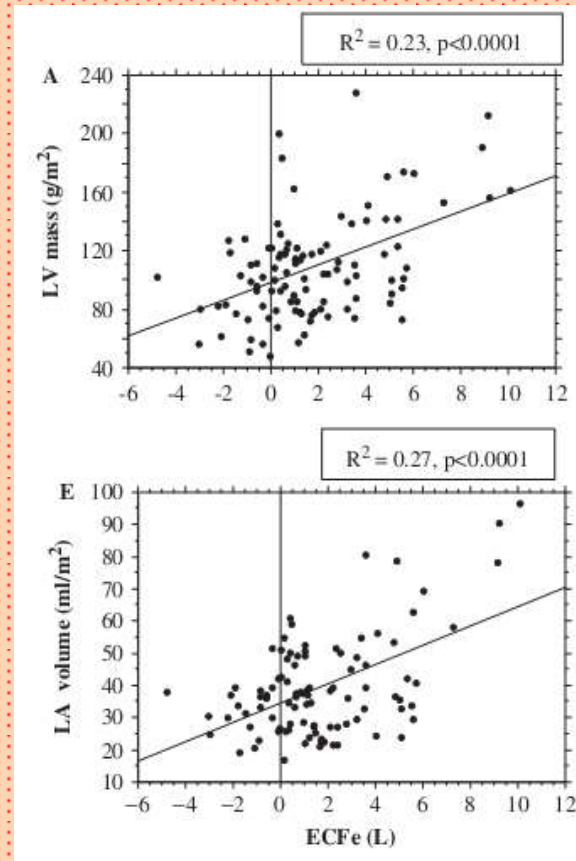
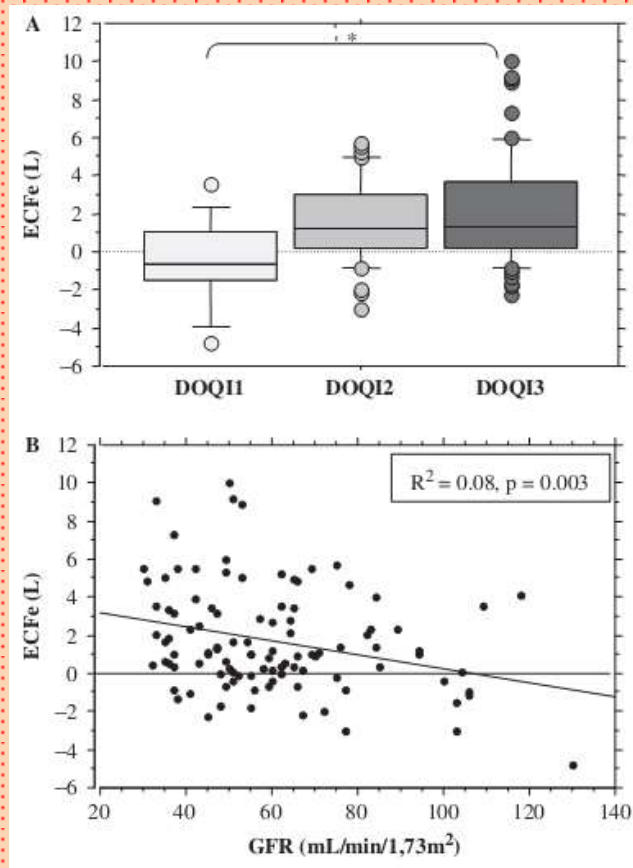


Это хронический процесс в основе которого нарушения метаболических, регуляторных и дезинтоксикационных функций почки

Патогенетические факторы развития кардиоренального синдрома 4 типа

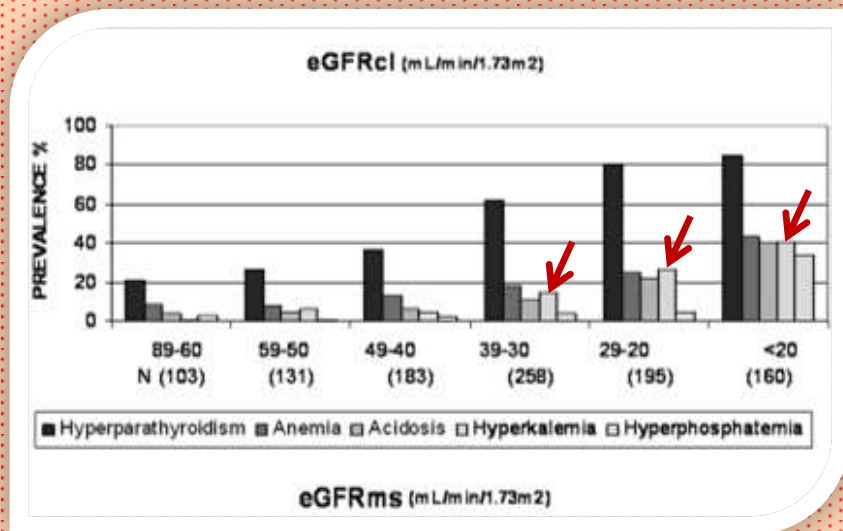
1. Гипергидратация и перегрузка объемом
2. Дисэлектролитные нарушения
3. Уремические токсины с активацией маркеров воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции,
4. Анемия
5. Синдром минерально-костных нарушений
6. Нерациональное назначение медикаментов
7. Процедура диализа, а-в фистула

Увеличение внеклеточной жидкости и поражение сердца на ранних стадиях ХБП



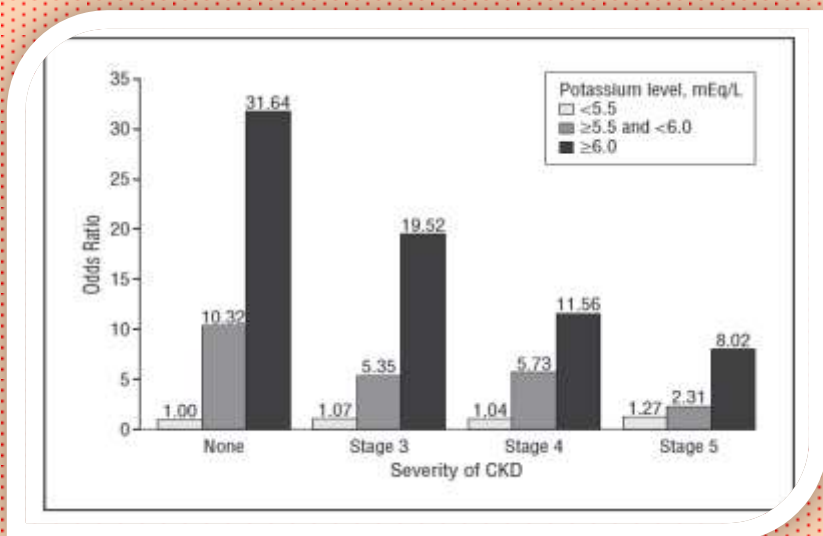
Достоверное увеличение объема внеклеточной жидкости регистрируется уже с 3 стадии ХБП это сопровождается увеличением массы миокарда левого желудочка и объема левого предсердия

Частота гиперкалиемии и риск летального исхода



Частота гиперкалиемии
начинает достоверно
повышаться при снижении СКФ
ниже 40 мл/мин

Moranne et al J Am Soc Nephrol. 2009



Повышение калия на ранних
стадиях сопровождается
более высоким риском
смерти

Lisa M. Einhorn Arch Intern Med. 2009

Small water-soluble compounds

Protein-bound compounds

Middle molecules

Listed in the 2003 review by EUTOX [5]

1-Methyladenosine
 1-Methylguanosine
 1-Methylinosine
 ADMA
 α -keto- δ -Guanidinovaleriate
 α -N-Acetylarginine
 Arabinitol
 Argininic acid
 Benzylalcohol
 β -Guanidinopropionate
 Creatine
 Creatinine
 Cytidine
 Dimethylglycine
 Erythritol
 γ -Guanidinobutyrate
 Guanidine
 Guanidinoacetate
 Guanidinosuccinate
 Hypoxanthine
 Malondialdehyde
 Mannitol
 Methylguanidine
 Myoinositol
 N^2, N^2 -Dimethylguanosine
 N^4 -Acetylcytidine
 N^6 -Methyladenosine
 N^6 -Threonylcarbamoyladenosine
 Orotic acid
 Orotidine
 Oxalate
 Phenylacetylglutamine
 Pseudouridine
 SDMA
 Sorbitol
 Taurocyamine
 Threitol
 Thymine
 Uracil
 Urea
 Uric acid
 Uridine
 Xanthine
 Xanthosine

2-Methoxyresorcinol
 3-Deoxyglucosone
 CMPF
 Fructoselysine
 Glyoxal
 Hippuric acid
 Homocysteine
 Hydroquinone
 Indole-3-acetate
 Indoxyl sulfate
 Kinurenine
 Kinurenic acid
 Melatonin
 Methylglyoxal
 N^{ϵ} -Carboxymethyllysine
 p -Cresol^d
 Pentosidine
 Phenol
 p -OHhippurate
 Putrescine
 Quinolinic acid
 Spermidine
 Spermine

Adrenomedullin
 Atrial natriuretic peptide
 β_2 -Microglobulin
 β -Endorphin
 β -Lipotropin
 Cholecystokinin
 Clara cell protein
 Complement fact
 Cystatin C
 DIP I
 δ -Sleep-inducing
 Endothelin
 Hyaluronic acid
 Interleukin-1 β^b
 Interleukin-6^b
 κ -Ig Light chain
 λ -Ig Light chain
 Leptin^b
 Methionine-enkephalin
 Neuropeptide Y
 Parathyroid hormone
 Retinol binding protein^b
 Tumor necrosis factor- α^b

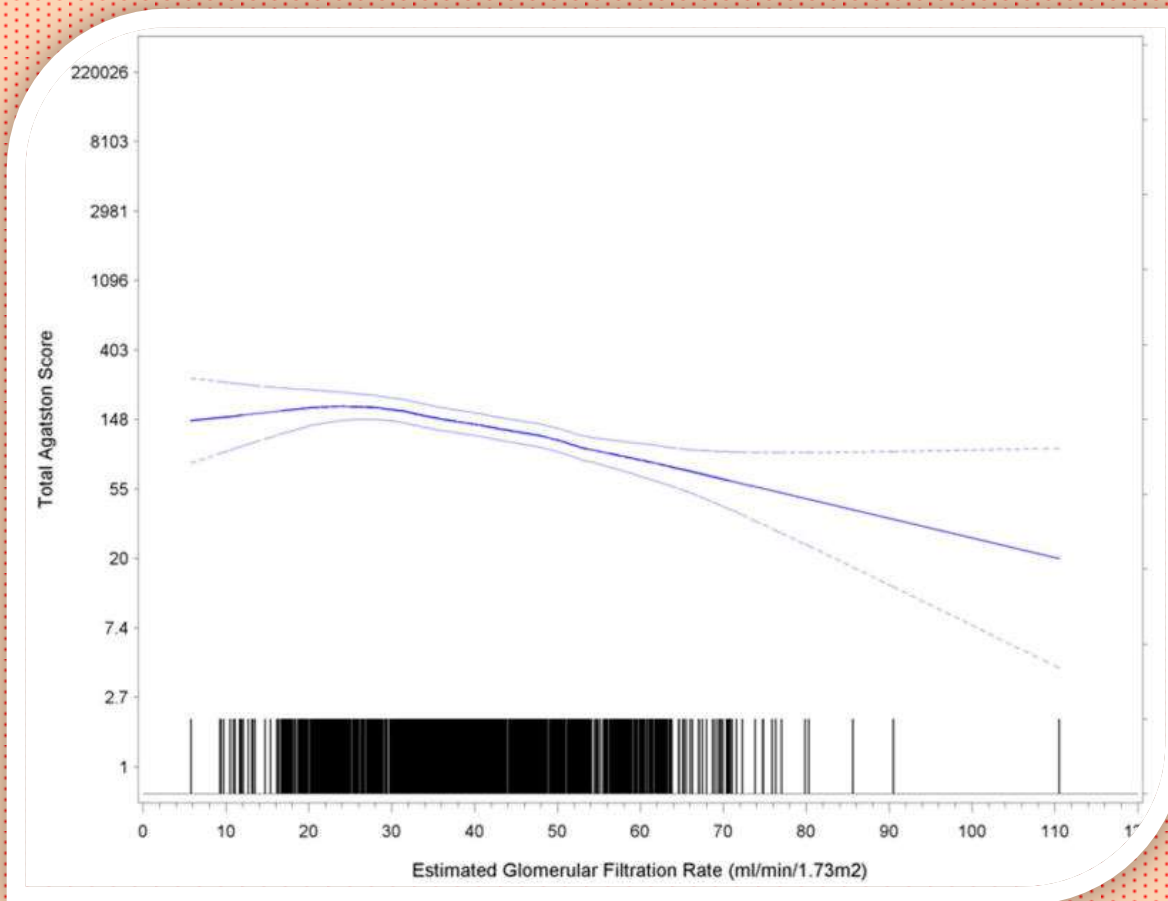
УРЕМИЧЕСКИЕ ТОКСИНЫ

В 2003 г европейской организацией по изучению уремических токсинов был представлен перечень 90 веществ, которые накапливаются при уремии, в настоящее время их выявлено более 150. Из них более 20 ассоциируются с потенциальной сосудистой ТОКСИЧНОСТЬЮ.

Анемия и осложнения со стороны ССС

- Наличие анемии у пациентов с ХБП увеличивает риск развития ИМ, инсульта или смерти в 1,5 раза, изолированная ГЛЖ увеличивает этот риск в 1,6 раза, а сочетание ГЛЖ с анемией приводит к возрастанию риска да 4-х раз (Weiner D. E., 2005)
- Анемия ассоциируется с гипергидратацией (и ее маркерами - BNP), ГЛЖ и СН
- Коррекция анемии может приводить к обратному развитию ГЛЖ
- Агрессивное лечение нефрогенной анемии повышает риск сердечно-сосудистой смерти

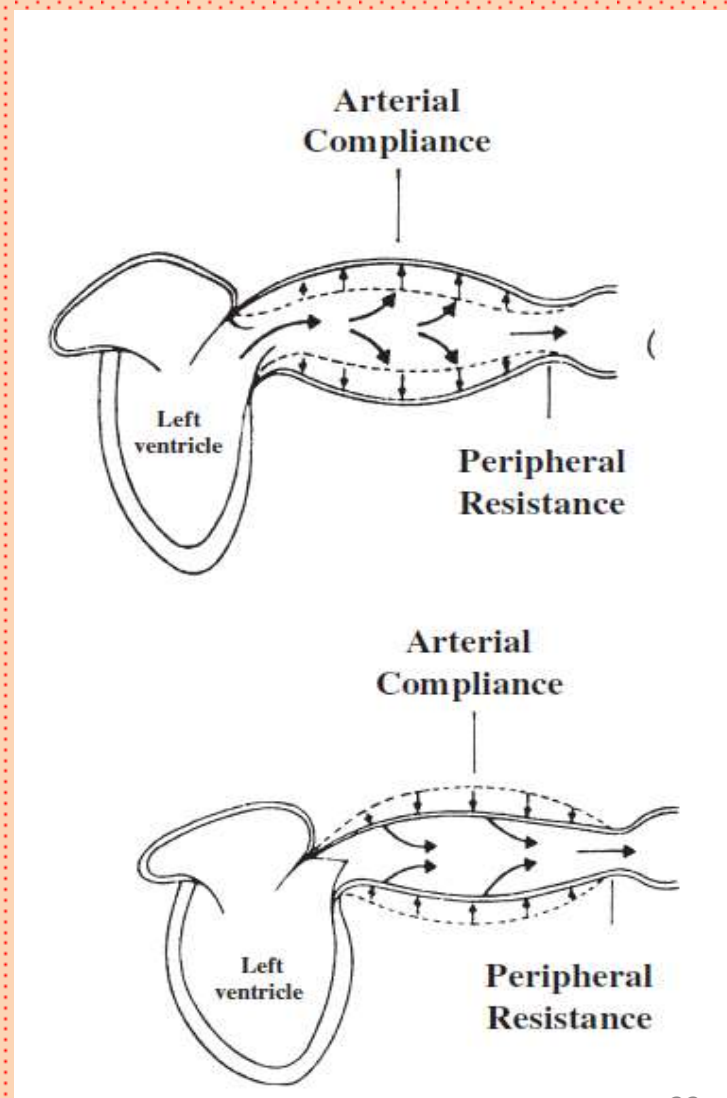
При ХБП снижение СКФ напрямую ассоциируется с кальцификацией коронарных сосудов (n=1908, метод Agatston)



ORs increased from 1.68 (95% CI, 1.23–2.31) for eGFR from 50–59 to 2.82 (95% CI, 2.06–3.85) for eGFR of <30. Multivariable adjustment only partially attenuated the results (OR, 1.53; 95% CI, 1.07–2.20) for eGFR<30.

Роль эластичных сосудов в поддержании постоянного кровотока

- В систолу значительная часть УО демпфируется в крупных эластичных сосудах, которые в это время растягиваются
- В диастолу диаметр сосудов сокращается, что позволяет поддерживать постоянную перфузию органов и тканей в том числе и в диастолу (особенно это важно для коронарных сосудов)
- Развитие кальциноза медиальной оболочки сосудов приводит к нарушениям этого процесса, результатом которого являются повышение постнагрузки, снижение перфузии коронарных сосудов, снижение оксигенации периферических органов и тканей (головного мозга, почек)



ВЫВОДЫ

1. Результаты успешного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек перечеркиваются появлением кардиоренального синдрома
2. Стандарты лечения больных с ИБС и СН должны включать обязательный осмотр нефролога
3. Вопрос: насколько мы готовы к решению проблем кардиоренального синдрома 4 типа?

Предпосылки

- Увеличение в популяции доли лиц пожилого возраста
- Возрастание количества медицинских вмешательств, провоцирующих развитие ОСН или ОПП
- Появление понятий ХБП, ОПП
- Отсутствие учета конкурирующих заболеваний в статистике причин смерти
- Исключение сочетанной патологии из клинических исследований
- Отсутствие клинических рекомендаций по лечению сочетанной патологии сердца и почек