



Эндотелиальная дисфункция, место в развитии кардио-ренального синдрома 4 типа

Ряснянский В.Ю.
Кафедра внутренних болезней и нефрологии
СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Введение

В сентябре 2008 г в Венеции согласительная конференция Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) собравшая ключевых лидеров в области нефрологии, реаниматологии, кардиохирургии и консервативной кардиологии и эпидемиологии утвердила термин Кардиоренальный синдром и предложила его классификацию

Великий Новгород, 2013

3

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. Таким образом, КРС включает различные острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка.

Великий Новгород, 2013

4

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).

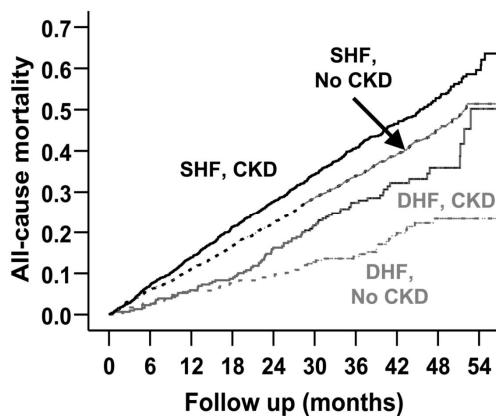
Тип 4: Поражение почек влияет на снижение сердечной функции, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний

Тип 5: Системная патология приводит к сочетанной сердечной и почечной дисфункции.

Великий Новгород, 2013

5

ХБП повышает летальность как при систолической так и диастолической СН



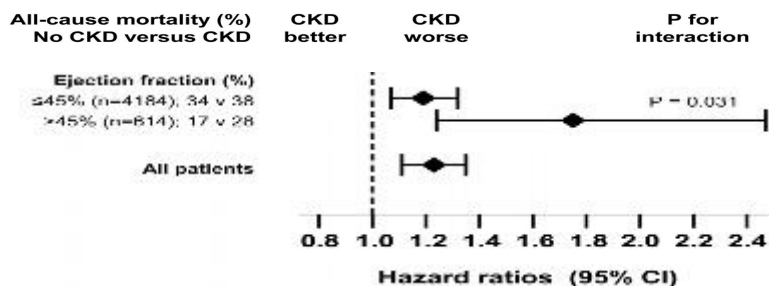
- Систолическая СН (SHF) – СН с фракцией выброса $\leq 45\%$
- Диастолическая СН (DHF) – СН с фракцией выброса $\geq 45\%$

Ahmed et al. *Am J Cardiol.* 2007

Великий Новгород, 2013

6

Вклад ХБП в летальность при диастолической СН более существенный

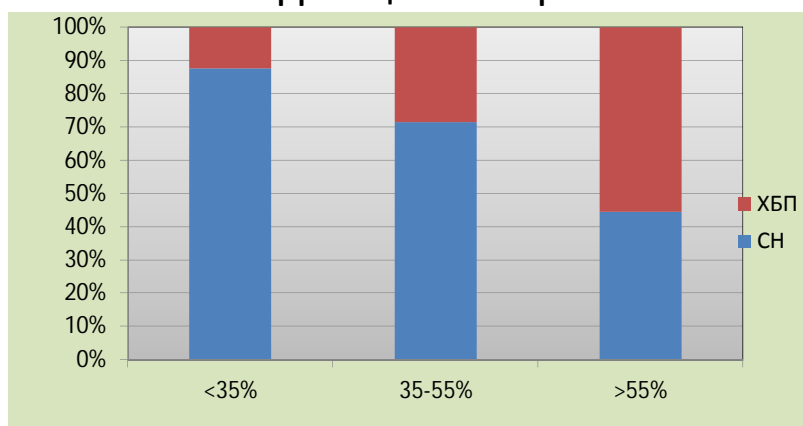


Ahmed et al. *Am J Cardiol.* 2007

Великий Новгород, 2013

7

Вклад ХБП в летальность в зависимости от фракции выброса

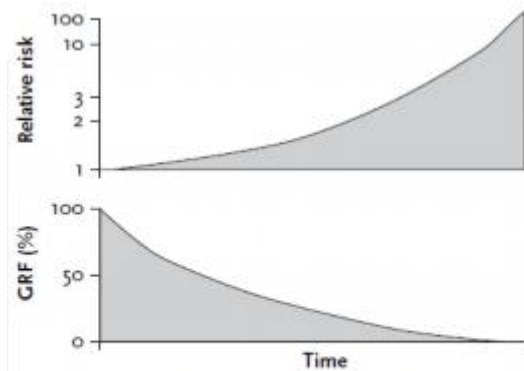


ХБП - отягощающий фактор при любом варианте ХСН, однако, чем меньше дисфункция миокарда – тем выше значимость ХБП как фактора риска смерти

Великий Новгород, 2013

Ahmed et al. *Am J Cardiol.* 2007

Риск сердечно-сосудистой смерти в зависимости от стадии ХБП



From: Ronco C, Cruz DN (eds). Hemodialysis – From Basic Research to Clinical Trials. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2008, vol 161, pp 63-7.

Великий Новгород, 2013

9

Проблема без решения

1. Несмотря на то, что риск сердечно-сосудистой смерти у больных с ХБП повышен у нас нет эффективных вмешательств по коррекции этого риска
2. Традиционные вмешательства, эффективные в общей популяции становятся бесполезными у пациентов с 4-5 стадиями ХБП (снижение липидов, назначение иАПФ) – обратная эпидемиология
3. Эффективность прочих вмешательств («специфических»): нормализация гемоглобина, коррекция минерально-костных нарушений, питательного статуса, увеличение диализной дозы, снижение гомоцистеина и т.д. - ???

Великий Новгород, 2013

10

ПОЧЕМУ ХБП СТОЛЬ ЗНАЧИМА ДЛЯ ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА?

Великий Новгород, 2013

11

ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХБП

Великий Новгород, 2013

12

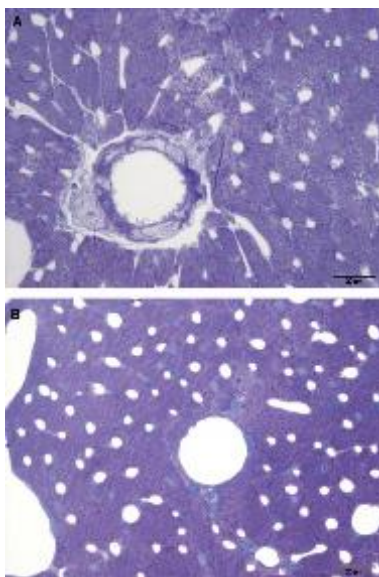
Морфологические составляющие поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП

- Поражение миокарда: гипертрофия, периваскулярный фиброз, уменьшение плотности капилляров
- Атеросклероз и атеросклеротическая кальцификация интимы
- Артериосклероз и кальцификация медиальной оболочки сосудов
- Кальцификация сердечных клапанов сердца

Великий Новгород, 2013

13

Типичные морфологические изменения миокарда



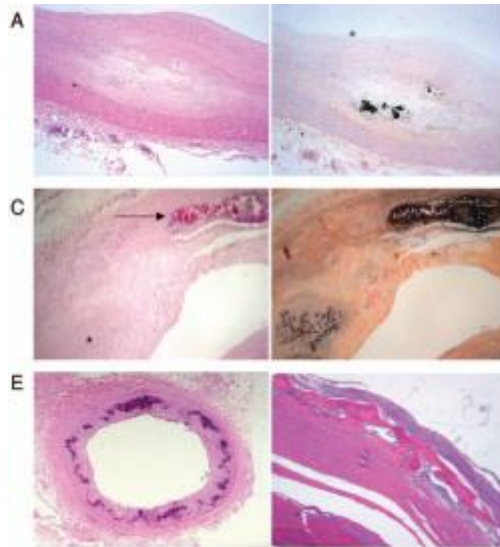
- Утолщение стенки интрамиокардиальных артериол
- Гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток артериол
- Развитие и распространение периваскулярного фиброза с повышением массы коллагена и интестинальных фибробластов,
- Уменьшение количества капилляров на единицу площади
- Гипертрофия кардиомиоцитов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

K. Amann J Am Soc Nephrol 2006

Великий Новгород, 2013

14

Поражение сосудов при ХБП



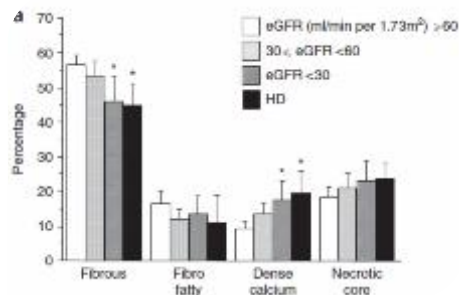
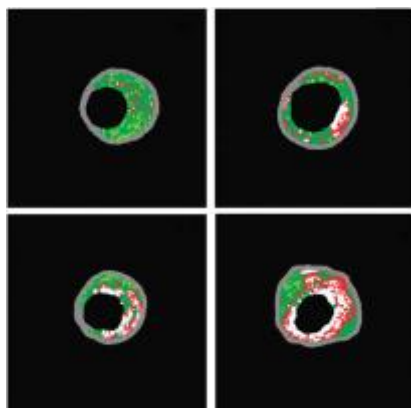
- A и B** - Кальцификация атеросклеротической бляшки интимы коронарных сосудов
- C и D** - Коронарная артерия пациента с ХБП с кальцификацией интимы и меди
- E** - Кальцификация медиальной оболочки периферической артерии. Липидных депозитов нет.
- F** - Периферическая артерия мышечного типа с метастатическим формированием костной ткани в медиальной оболочке.

Amann K Clin J Am Soc Nephrol 2008

Великий Новгород, 2013

15

Состав атеросклеротической бляшки коронарных сосудов в зависимости от степени нарушения функции почек



K Kono et al. Kidney International (2012)

Великий Новгород, 2013

16

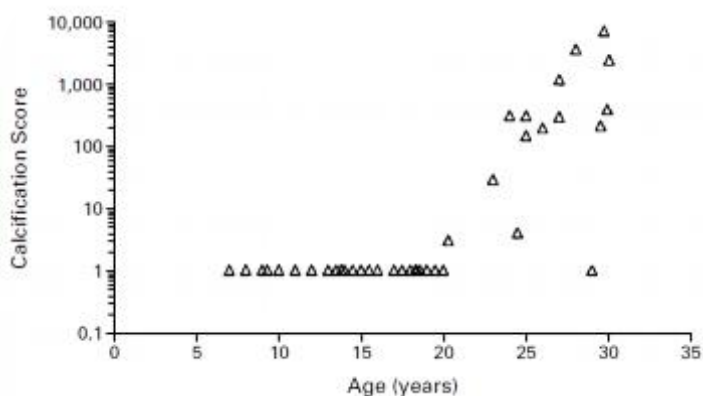
В чем отличия сосудистого поражения при ХБП

- Традиционно сердечно-сосудистая патология – это поражение интимальной оболочки с формированием липидной бляшки, которая вызывает локальный стеноз и потенциально является местом последующего тромбоза
- Особенности ХБП – интенсивная кальцификация как интимы в местах атеросклеротического поражения, так и медиальной оболочки, что проявляется в снижении эластичности сосудов с соответствующими последствиями.
- Похожая картина характерна и для лиц пожилого возраста, однако при ХБП эти процессы начинаются гораздо раньше и с более тяжелыми проявлениями.

Великий Новгород, 2013

17

Кальциноз коронарных сосудов у детей и лиц молодого возраста с ХПН



Goodman WG. и др N Engl J Med 2000; 342:
1478–1483

Великий Новгород, 2013

18

Выводы

- ХБП является фактором риска развития и утяжеления сердечно-сосудистой патологии
- Поражение сердечно-сосудистой системы при ХБП имеет свои особенности
- Одной из самых заметных особенностей выступает кальциноз медиальной оболочки

В большинстве случаев мы видим далеко зашедший процесс, на который уже не повлиять. Что происходит на начальных его стадиях?

Великий Новгород, 2013

19

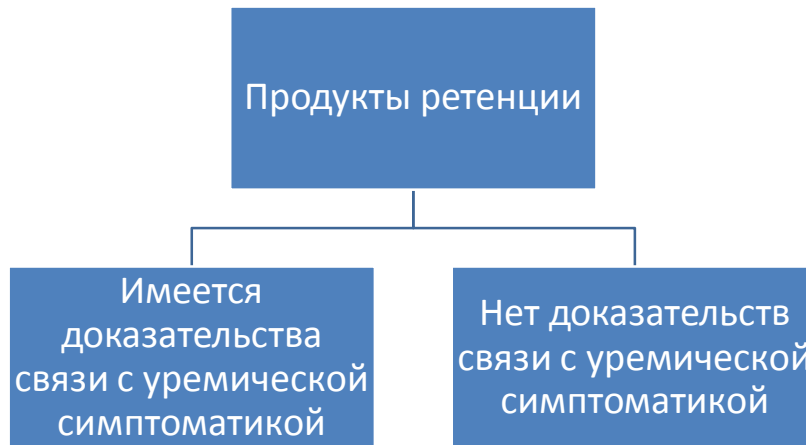
В чем принципиальное отличие нарушений функции почки от состояний, где она вторично реагирует на другие патологические процессы (до нарушения ее функций)?

УРЕМИЧЕСКИЕ ТОКСИНЫ - ЧТО ЭТО ТАКОЕ?

Великий Новгород, 2013

20

Место уремических токсинов среди продуктов, накапливающихся при нарушении функции почки



Великий Новгород, 2013

21

Small water-soluble compounds	Protein-bound compounds	Middle molecules
Used in the 2005 review by EUCO [2]		
1. Methylxanthine	2. Methylparacetamol	Adenosine diphosphate
1. Methylguanidine	3. Digoxin	Adipic acid
1. Silybinin	4. Digoxin	β-Microglobulin
ADMA	5. Digoxin	β-Tubulin
α-Keto-β-Glutarate	6. Digoxin	β-Lipoprotein
α-V. Aspartate	7. Digoxin	Cholesterol
Aspartate	8. Digoxin	Creatinine
Aspartic acid	9. Digoxin	Cyanide
Bioactive peptides	10. Digoxin	Cyanide
β-Glucuronidase	11. Digoxin	DETA
Cysteine	12. Digoxin	β-Sleep-inducing peptide
Cysteine	13. Digoxin	Endothelin
Cysteine	14. Digoxin	Epinephrine
Cysteine	15. Digoxin	Factor D
Cysteine	16. Digoxin	Factor D
Cysteine	17. Digoxin	Factor D
Cysteine	18. Digoxin	Factor D
Cysteine	19. Digoxin	Factor D
Cysteine	20. Digoxin	Factor D
Cysteine	21. Digoxin	Factor D
Cysteine	22. Digoxin	Factor D
Cysteine	23. Digoxin	Factor D
Cysteine	24. Digoxin	Factor D
Cysteine	25. Digoxin	Factor D
Cysteine	26. Digoxin	Factor D
Cysteine	27. Digoxin	Factor D
Cysteine	28. Digoxin	Factor D
Cysteine	29. Digoxin	Factor D
Cysteine	30. Digoxin	Factor D
Cysteine	31. Digoxin	Factor D
Cysteine	32. Digoxin	Factor D
Cysteine	33. Digoxin	Factor D
Cysteine	34. Digoxin	Factor D
Cysteine	35. Digoxin	Factor D
Cysteine	36. Digoxin	Factor D
Cysteine	37. Digoxin	Factor D
Cysteine	38. Digoxin	Factor D
Cysteine	39. Digoxin	Factor D
Cysteine	40. Digoxin	Factor D
Cysteine	41. Digoxin	Factor D
Cysteine	42. Digoxin	Factor D
Cysteine	43. Digoxin	Factor D
Cysteine	44. Digoxin	Factor D
Cysteine	45. Digoxin	Factor D
Cysteine	46. Digoxin	Factor D
Cysteine	47. Digoxin	Factor D
Cysteine	48. Digoxin	Factor D
Cysteine	49. Digoxin	Factor D
Cysteine	50. Digoxin	Factor D
Cysteine	51. Digoxin	Factor D
Cysteine	52. Digoxin	Factor D
Cysteine	53. Digoxin	Factor D
Cysteine	54. Digoxin	Factor D
Cysteine	55. Digoxin	Factor D
Cysteine	56. Digoxin	Factor D
Cysteine	57. Digoxin	Factor D
Cysteine	58. Digoxin	Factor D
Cysteine	59. Digoxin	Factor D
Cysteine	60. Digoxin	Factor D
Cysteine	61. Digoxin	Factor D
Cysteine	62. Digoxin	Factor D
Cysteine	63. Digoxin	Factor D
Cysteine	64. Digoxin	Factor D
Cysteine	65. Digoxin	Factor D
Cysteine	66. Digoxin	Factor D
Cysteine	67. Digoxin	Factor D
Cysteine	68. Digoxin	Factor D
Cysteine	69. Digoxin	Factor D
Cysteine	70. Digoxin	Factor D
Cysteine	71. Digoxin	Factor D
Cysteine	72. Digoxin	Factor D
Cysteine	73. Digoxin	Factor D
Cysteine	74. Digoxin	Factor D
Cysteine	75. Digoxin	Factor D
Cysteine	76. Digoxin	Factor D
Cysteine	77. Digoxin	Factor D
Cysteine	78. Digoxin	Factor D
Cysteine	79. Digoxin	Factor D
Cysteine	80. Digoxin	Factor D
Cysteine	81. Digoxin	Factor D
Cysteine	82. Digoxin	Factor D
Cysteine	83. Digoxin	Factor D
Cysteine	84. Digoxin	Factor D
Cysteine	85. Digoxin	Factor D
Cysteine	86. Digoxin	Factor D
Cysteine	87. Digoxin	Factor D
Cysteine	88. Digoxin	Factor D
Cysteine	89. Digoxin	Factor D
Cysteine	90. Digoxin	Factor D

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.

Великий Новгород, 2013

Vanholder R, и др. Kidney Int 63(5):1934–1943, 2003

Уремические токсины. Выводы.

1. Накопление уремических токсинов – принципиальное отличие ХБП от других состояний, сопряженных с сердечно-сосудистой патологией
2. Сосуды и эндотелий – одна из главных мишеней уремической токсичности

МЕХАНИЗМЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХБП

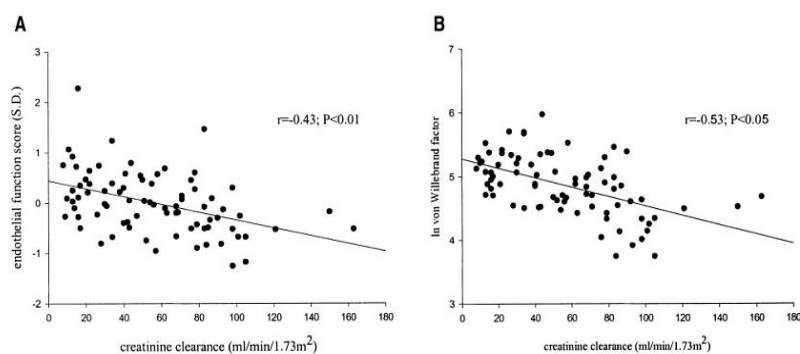
Эндотелиальная дисфункция

- Играет важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии и прежде всего – атеросклероза
- Основные факторы риска развития таких событий хорошо известны – АГ, СД и дислипидемия
- ХБП – один из важнейших самостоятельных факторов связанных с развитием эндотелиальной дисфункции и сосудистого поражения

Великий Новгород, 2013

25

1. Развитие прокоагулянтного состояния



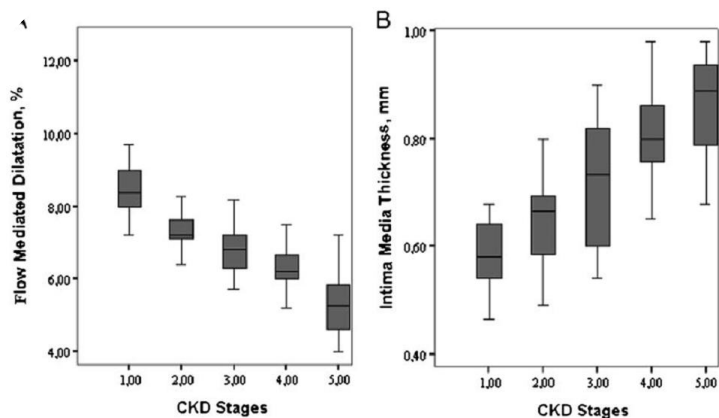
Клиренс креатинина имеет прямую обратная взаимосвязь с индексом эндотелиальной дисфункции* (рис. А) и фактором Виллебрандта (рис. В)

*Индекс эндотелиальной дисфункции рассчитан как средний показатель значений фактора Виллебрандта, молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1, E-селектин), ингибитора активатора плазминогена 1 и тканевого активатора плазминогена.

2013 F. Stam et al. Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 892–898

26

2. Нарушение регуляции сосудистого тонуса



Нарушения эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии и толщины интимо-медиальной оболочки каротидных артерий прогрессируют по мере утяжеления ХБП (n=304)

Великий Новгород, 2013

M.I. Yilmaz et al. Nephrol Dial Transplant (2011)

27

2. Скорость пульсовой волны ассоциируется с прогрессированием ХБП и риском смерти

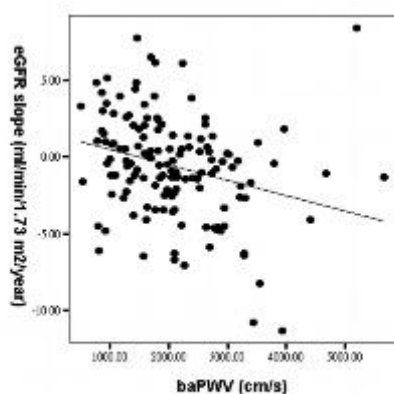


Figure 2. Regression plot between baPWV and the eGFR slope ($r = -0.270$, $P = 0.001$).

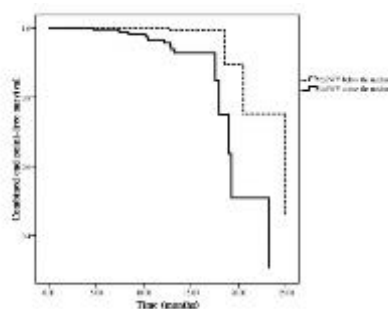


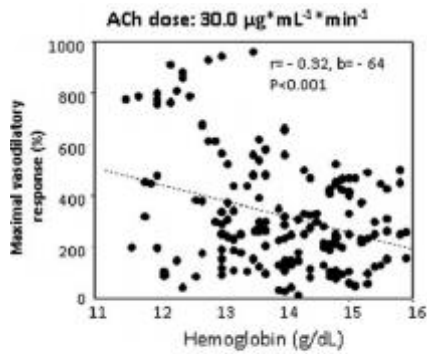
Figure 3. Adjusted combined endpoints of commencement of dialysis or death-free survival by baPWV above versus below the median (hazard ratio, 5.107; 95% confidence interval, 1.527 to 17.096; $P = 0.008$), corrected for age, gender, the presence of cerebrovascular disease, serum albumin, LDL-cholesterol, hemocrit, baseline eGFR, calcium, phosphate, log parathyroid hormone level, the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers, and the use of ESAs.

Великий Новгород, 2013

Chen et al. Clin J Am Soc Nephrol, 2011

28

Снижение вазодилатирующего эффекта ацетилхолина ассоциируется с повышением гемоглобина у гипертоников!!!



Возможные объяснения:

1. Изменение реологических свойств
2. Гемоглобин снижает биодоступность NO

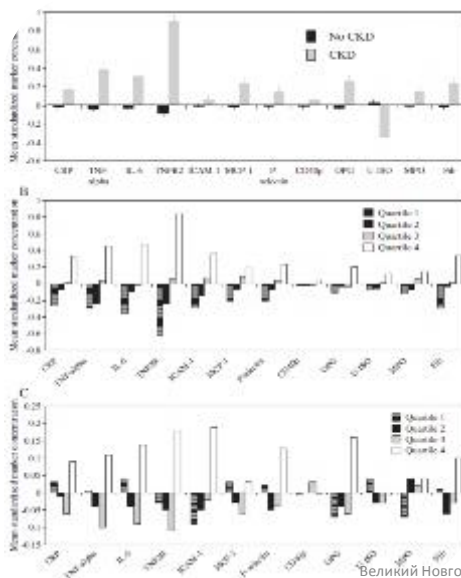
Figure 3. | Relationship between Hb and HF response to three incremental doses of ACh: (top) 7.5, (middle) 15.0, and (bottom) 30.0 µg/ml per minute.

Maio et al. Clin J Am Soc Nephrol, 2011

Великий Новгород, 2013

29

3. Повышение оксидативного стресса и воспаления



Биомаркеры воспаления ассоциируются с:

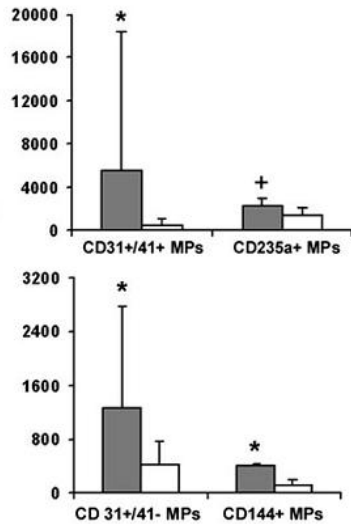
1. ХБП (рис. А),
2. Степенью снижения функции почек (рис. В),
3. Выраженностью альбуминурии (рис. С)

A. Upadhyay et al. Inflammation, kidney function and albuminuria in the Framingham Offspring cohort Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 920–926

Великий Новгород, 2013

30

4. Повышенное образование микрофрагментов эндотелия



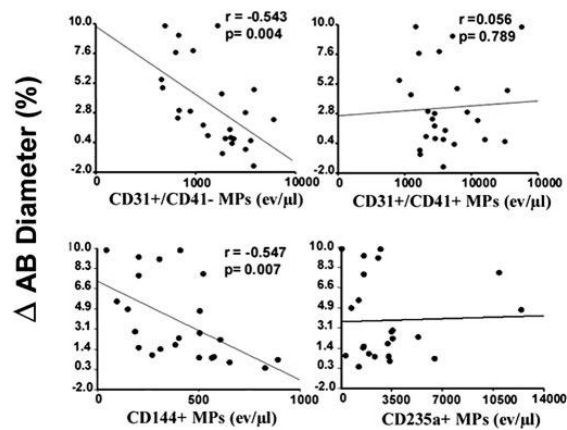
Повышение уровня циркулирующих микрофрагментов (ед в 1 мкл):
 1. тромбоцитов (CD31/CD41),
 2. эритроцитов (CD235a)
 3. эндотелия (CD31/CD41) и (CD144) у пациентов на гемодиализе.

Великий Новгород, 2013

31

Nicolas Amabile и др. J Am Soc Nephrol 16: 3381–3388, 2005

Микрофрагменты эндотелия и эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии



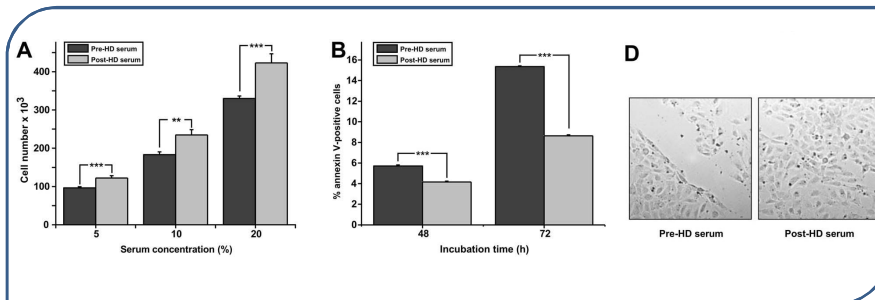
Эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии зависит от уровня циркулирующих микрофрагментов эндотелия (CD31/CD41) (CD144) и не зависит от микрофрагментов тромбоцитов (CD31/CD41) и эритроцитов (CD235a)

Великий Новгород, 2013

32

Nicolas Amabile и др. J Am Soc Nephrol 16: 3381–3388, 2005

5. Снижение мобилизации циркулирующих клеток предшественников эндотелиоцитов и нарушение их регенеративных функций



Регенерация эндотелия при инкубации в сыворотке больных с тХПН взятой до диализа и после диализа

Zafeiropoulou K, et al. PLoS ONE (2012) 7(2): e30975.

Великий Новгород, 2013

33

Механизмы дисфункции эндотелия при ХБП. Выводы

1. Развитие прокоагулянтного состояния на поверхности эндотелиоцитов
2. Нарушение регуляции сосудистого тонуса
3. Повышение оксидативного стресса и воспаления
4. Повышенное образование микрофрагментов эндотелия
5. Снижение мобилизации циркулирующих клеток предшественников эндотелиоцитов и нарушение их регенеративных функций

Великий Новгород, 2013

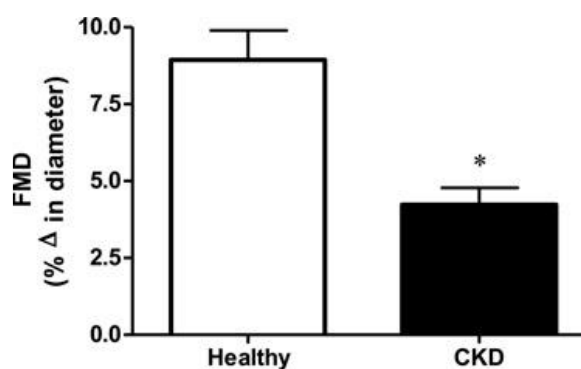
34

РОЛЬ ADMA В ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХБП

Великий Новгород, 2013

35

Степень расширения брахиальной артерии после пережатия - как показатель дисфункции эндотелия у пациентов с ХБП и здоровых



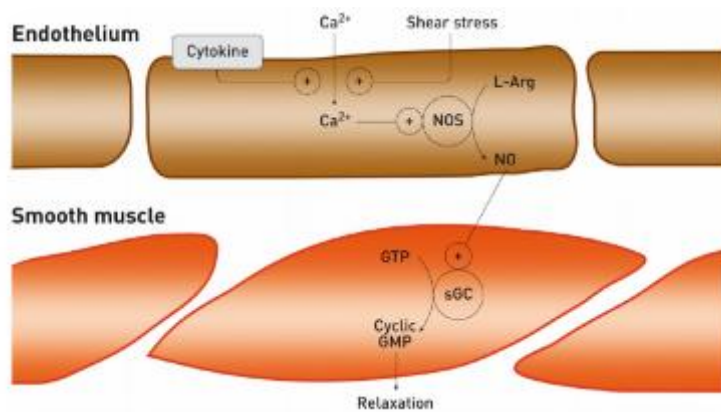
По сравнению со здоровыми компенсаторное расширение брахиальной артерии менее выражено

Великий Новгород, 2013

Kuczmarski et al., 2008

36

Роль оксида азота NO в расслаблении гладкомышечной мускулатуры



Luis Aldámiz-Echevarria, Fernando Andrade Int. J. Mol. Sci. 2012

Великий Новгород, 2013

37

Варианты снижения активности NO при эндотелиальной дисфункции



Великий Новгород, 2013

38

Повышение ADMA при разных патологических состояниях

Condition	x-fold increase	Reference
Chronic renal failure	2-7-fold	Zoccali et al 2001 ¹⁵
Hypertension	2-fold	Surdacki et al 1999 ¹²
Childhood hypertension	2.3-fold	Goonasekera et al 1997 ¹¹
Pregnancy-related hypertension	2-fold	Chen et al 1997 ¹⁶
Pre-eclampsia	2-fold	Pettersson et al 1998 ¹⁷
Pulmonary hypertension	2-3-fold	Gorenflo et al 2001 ¹⁸
Stable coronary artery disease	2-fold	Valkonen et al 2001 ¹⁴
Peripheral arterial occlusive disease	2-3-fold	Böger et al 1997 ¹⁰
Stroke	2-fold	Yoo et al 2001 ¹⁹
Hypercholesterolemia	2-fold	Böger et al 1998 ¹
Hyperhomocysteinemia	2-fold	Sydow et al 2003 ⁸
Chronic heart failure	2-3-fold	Usui et al 1998 ¹³
Hyperthyroidism	2-fold	Hermenegildo et al 2002 ²⁰
Diabetes mellitus type 2	2-3-fold	Abbasi et al 2001 ⁹
Insulin resistance	2-fold	Stühlinger et al 2002 ²¹
Liver failure	2-fold	Tsikas et al 2003 ²²

Rainer H Böger Vascular Medicine 2005

Великий Новгород, 2013

39

ADMA и риск сердечно-сосудистых осложнений при различных патологических состояниях

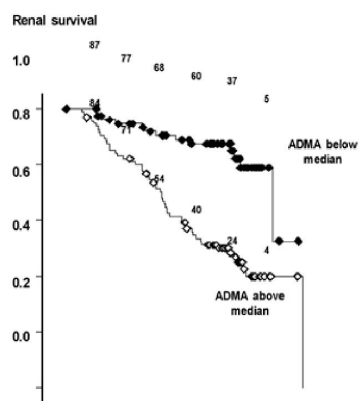
Патологическое состояние	Увеличение риска	Автор
Гемодиализ	3,0	Zoccali et al 2001
ИБС стабильное течение	3,9-5,3	Valkonen et al 2001 Lu et al 2003
Лечение в отделении интенсивной терапии	17,2	Nijveldt et al 2003

Rainer H Böger Vascular Medicine 2005

Великий Новгород, 2013

40

Прогностическое значение АДМА в отношении почечной выживаемости



Повышенный уровень АДМА ассоциируется с повышенным риском тХПН

Filser D et al. J Am Soc Nephrol. 2005

Великий Новгород, 2013

41

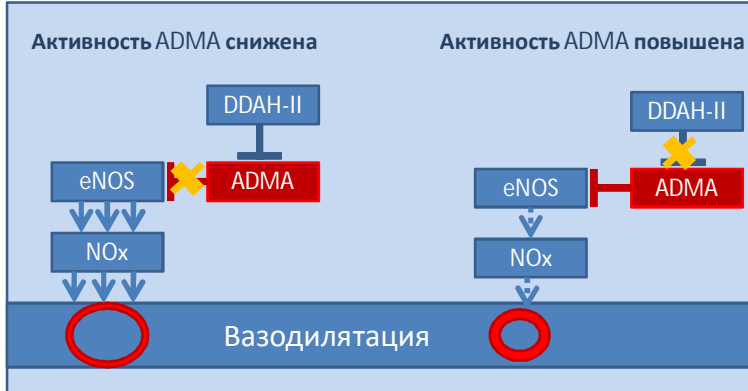
Основные механизмы аккумуляции АДМА при ХБП

1. Повышение катаболизма белков
2. Повышенный уровень метилирования белков на фоне повышения активности протеин аргинин метилтрансферазы 1 типа (PRMT1), фермента, участвующего в синтезе АДМА (активируется оксидативным стрессом и липидами низкой плотности)
3. Снижение активности диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAH), фермента, метаболизирующего АДМА;
4. Нарушение почечной экскреции

Великий Новгород, 2013

42

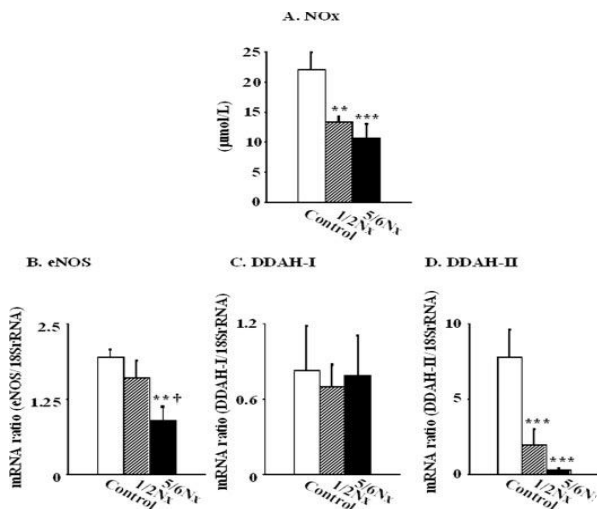
Регуляция синтеза оксида азота и асимметричный диметиларгинин (ADMA)



Оксид азота (NO) - одна из субстанций, вырабатываемых эндотелием, которая обладает вазодилатирующим и антиатерогенным действием. В производстве NO участвует фермент NO синтетаза (eNOS), которая продуцируется эндотелием. Эндogenous ингибитором eNOS является асимметричный диметиларгинин (ADMA). Метаболизируется ADMA ферментом диметиларгинин диметиламиногидролазой (DDAH). Несмотря на наличие почечного пути выведения ADMA, метаболизм под действием DDAH имеет большее значение.

43

Снижение выработки диметиларгинин диметиламиногидролазы II (DDAH-II), NO-синтетазы (eNOS) и оксида азота (Nox) при почечной недостаточности



Tatematsu S. et al *J Am Soc Nephrol.* 2007

Великий Новгород, 2013

44

Роль ADMA в дисфункции эндотелия при ХБП. Выводы.

- Несомненно ADMA является причиной эндотелиальной дисфункции и фактором риска сердечно-сосудистой смерти независимо от ХБП
- При ХБП создаются условия для значительного накопления ADMA, что говорит об его исключительности для развития эндотелиальной дисфункции при ХБП

Великий Новгород, 2013

45

Заключение

- Патогенез, морфология и течение сердечно-сосудистой патологии при ХБП имеют свои особенности
- Раскрытие этих механизмов на ранних стадиях может оказаться важным в отношении изменения профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при ХБП

Великий Новгород, 2013

46

Метаанализ клинических исследований назначения фолиевой кислоты у больных с ХБП – снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 15%

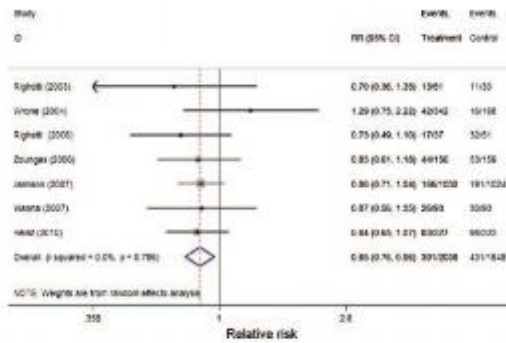


Figure 2. | Forest plot of RR and 95% CI of primary cardiovascular outcome for folic acid treatment versus control in individual trial or pooled data.

Великий Новгород, 2013

Qin et al. Clin J Am Soc Nephrol, 2011 47

Корреляция между степенью эндотелий-зависимой дилатации брахиальной артерии и снижением концентрации индоксил-сульфата после назначения сорбента AST-120

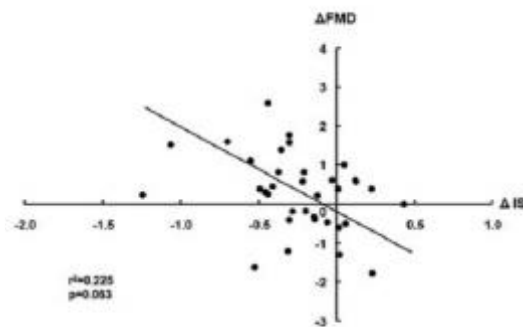


Figure 2. | Correlation between ΔIS and ΔFMD before and after AST-120.

Великий Новгород, 2013

Yu et al. Clin J Am Soc Nephrol, 2011

48

Добавление селективного антагониста А рецепторов эндотелина Atrasentan снижает альбуминурию при диабетической нефропатии (n=89, - 8 недель)

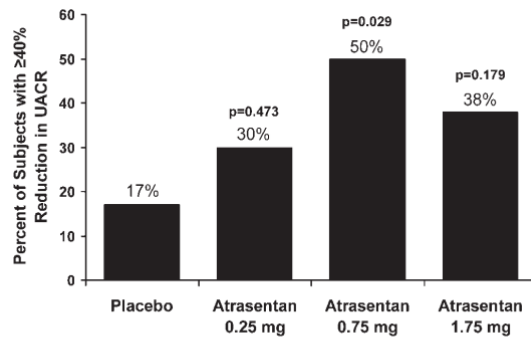


Figure 3. Atrasentan treatment significantly increases the percentage of subjects achieving $\geq 40\%$ reduction in UACR compared to placebo.

Donald E. Kohan и др J Am Soc Nephrol, 2011
49

Великий Новгород, 2013

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Великий Новгород, 2013

50