



Патогенез поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП

В.Ю. Ряснянский

Кафедра внутренних болезней и нефрологии

**Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И.
Мечникова**

За 4 недели умеренная уремия (повышение креатинина и мочевины в 3- 4 раза) при отсутствии гипертензии приводит к достоверному нарастанию гипертрофии ЛЖ, нарушению биоэнергетики клеток (снижение креатин фосфата) нарушению контрактильности волокон миокарда

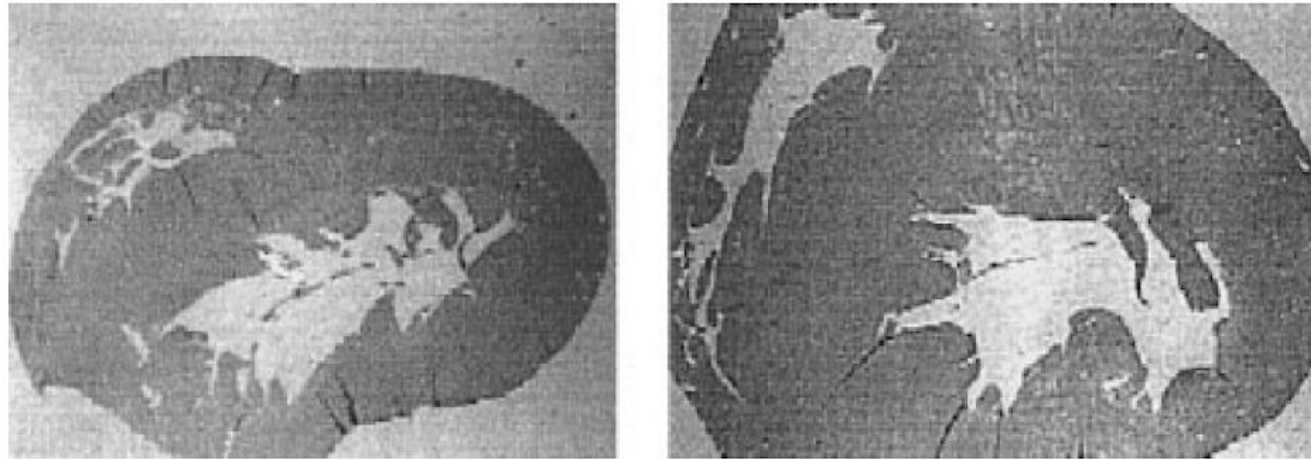
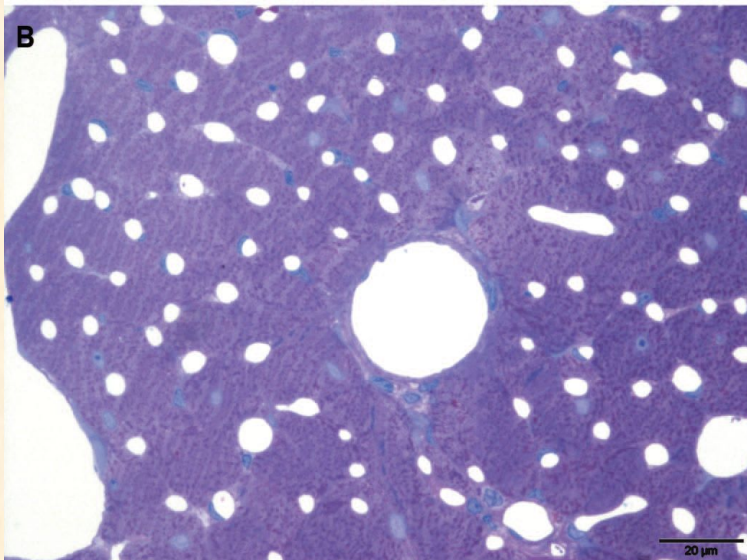
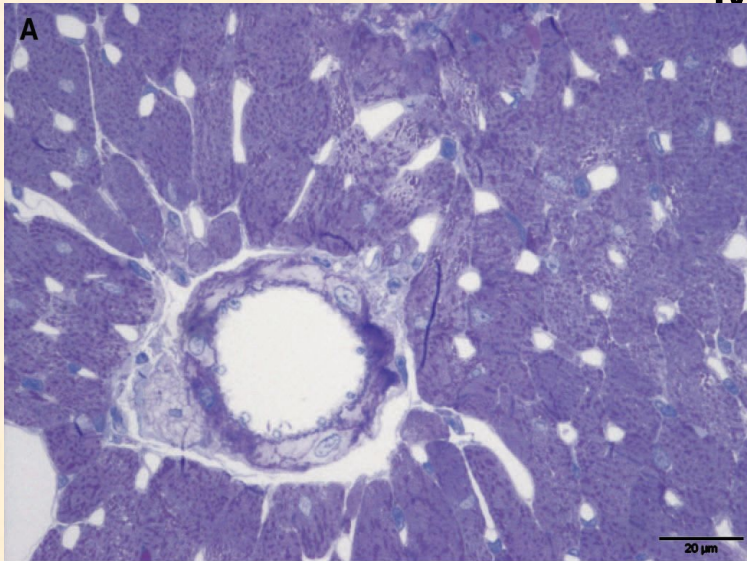


Fig. 2. Typical cross sections of control (left) and uraemic (right) hearts, showing significant hypertrophy of the left ventricle in the experimental group. Tissue stained with haematoxylin and eosin (original magnification $\times 10$).

Основные особенности

- Особенность морфологических изменений миокарда на фоне ХБП
- Повышение значимости нарушений в микроциркуляторном звене
- Быстро прогрессирующие изменения эластичности крупных сосудов,
- Наличие дополнительных триггеров (гиперкалиемия)
- Снижение частоты ОИМ, нарастание риска внезапной смерти и СН

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

Снижение высокоэнергетических фосфатов в миокарде при тХПН и изолированной ГЛЖ

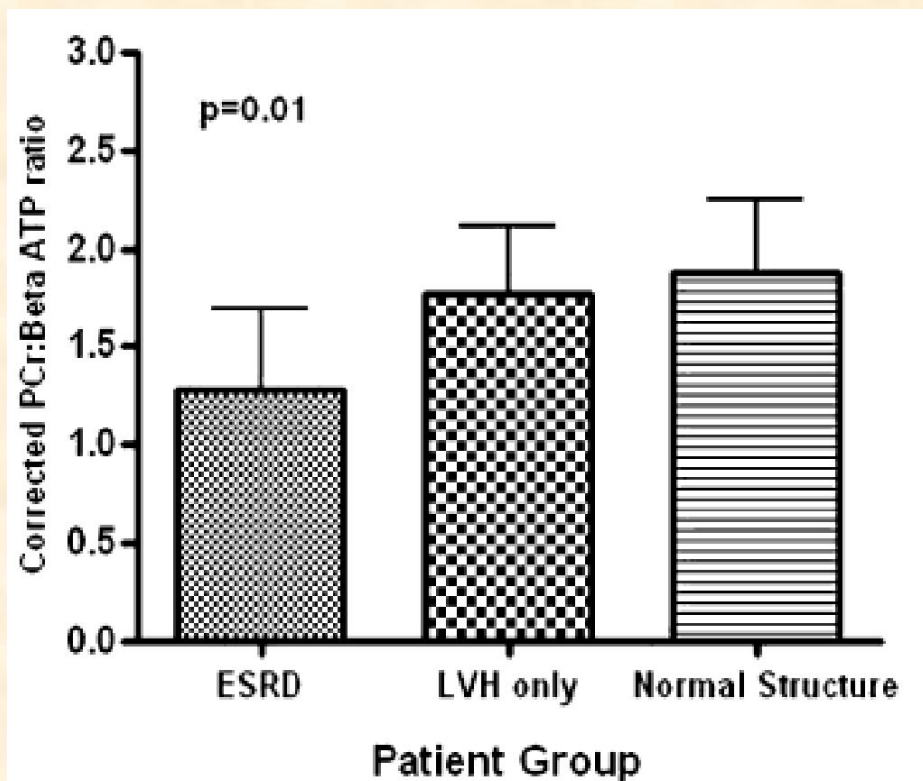


Fig. 2. Comparison of mean PCr:ATP (\pm SD) between ESRD, LVH-only and normal myocardia patients.

**ПАТОГНОМОНИЧНЫЕ
ФАКТОРЫ РИСКА
КАРДИОРЕНАЛЬНОГО
СИНДРОМА 4 ТИПА**

Улан-Удэ, 2013

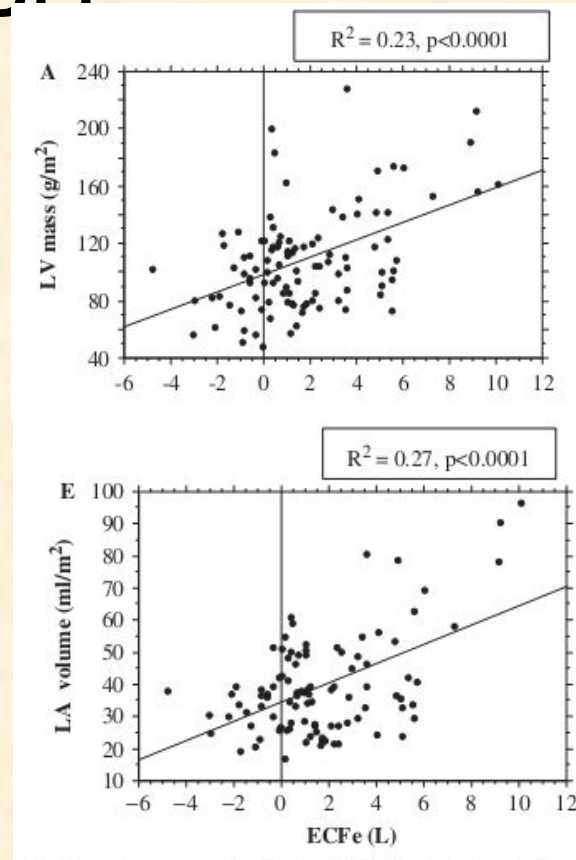
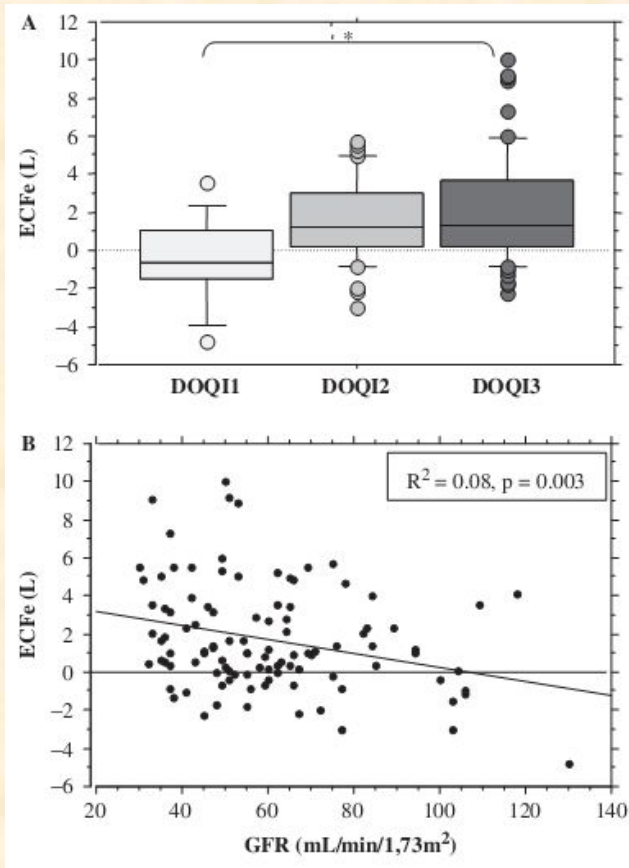
Специфические для ХБП патогенетические факторы развития кардиоренального синдрома 4 типа

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

Повышение объема внеклеточной жидкости – патогномоничный признак ХБП на поздних стадиях, каково значение этого фактора на ранних стадиях?

ГИПЕРГИДРАТАЦИЯ

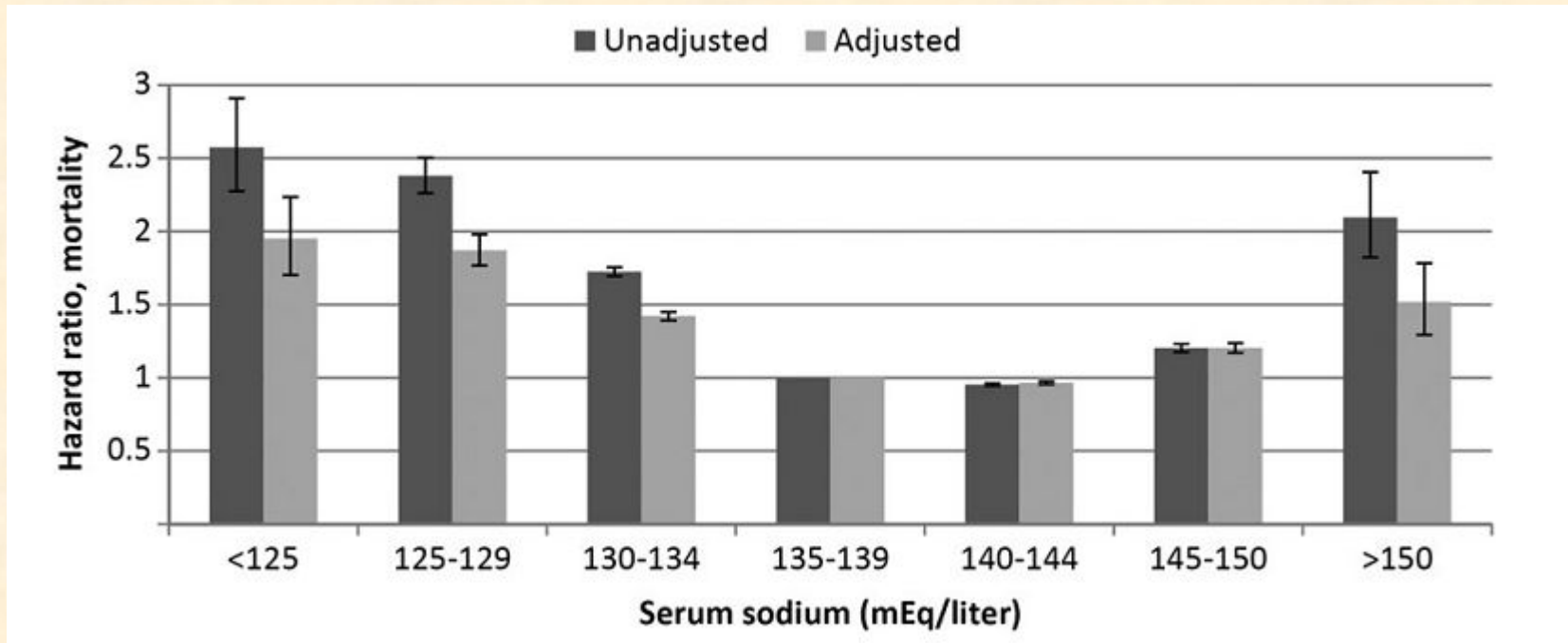
Увеличение внеклеточной жидкости и поражение сердца на ранних стадиях ХБП



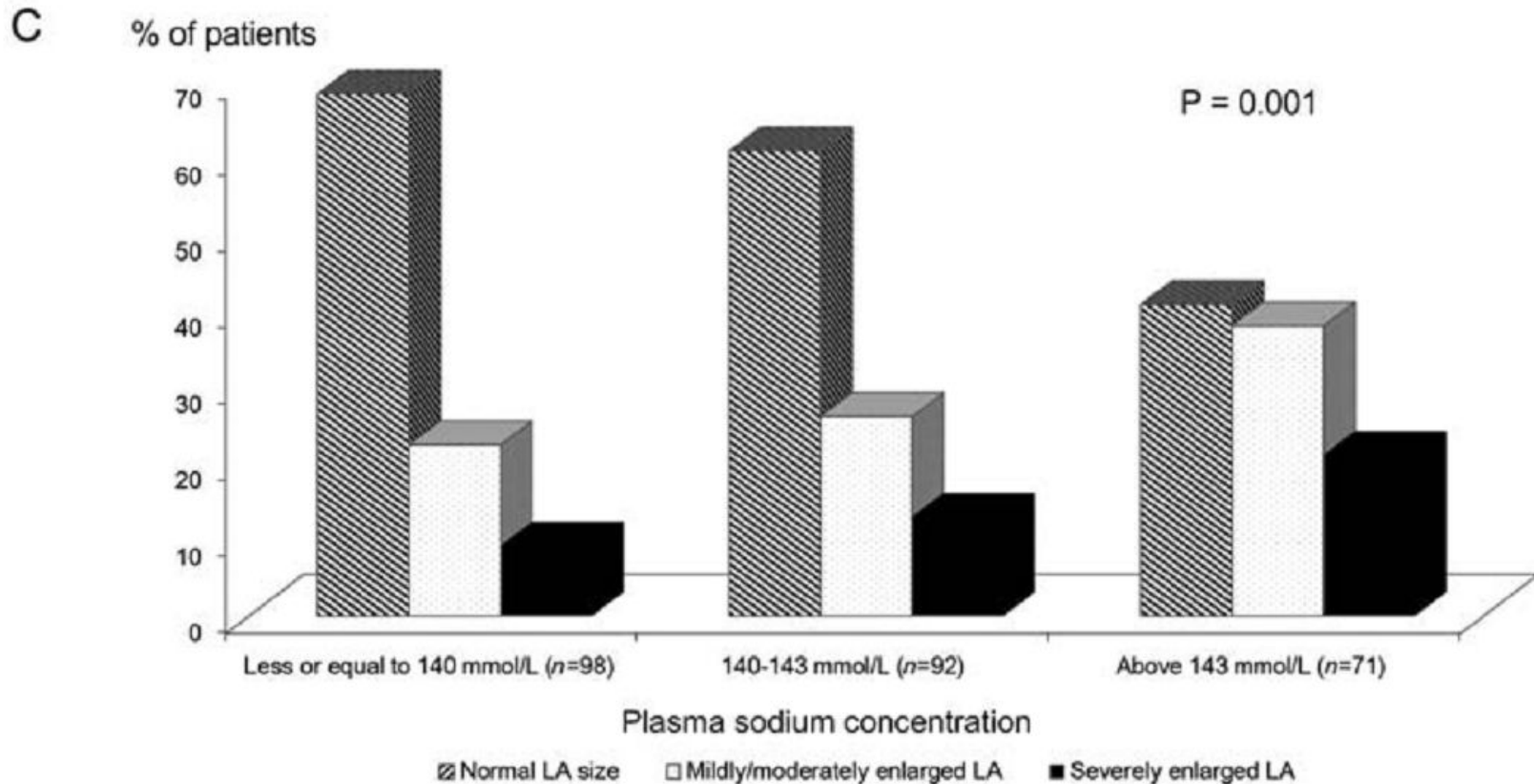
Достоверное увеличение объема внеклеточной жидкости регистрируется уже с 3 стадии ХБП это сопровождается увеличением массы миокарда левого желудочка и объема левого предсердия

ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Кривая риска общей смертности в зависимости от уровня натрия имеет U форму

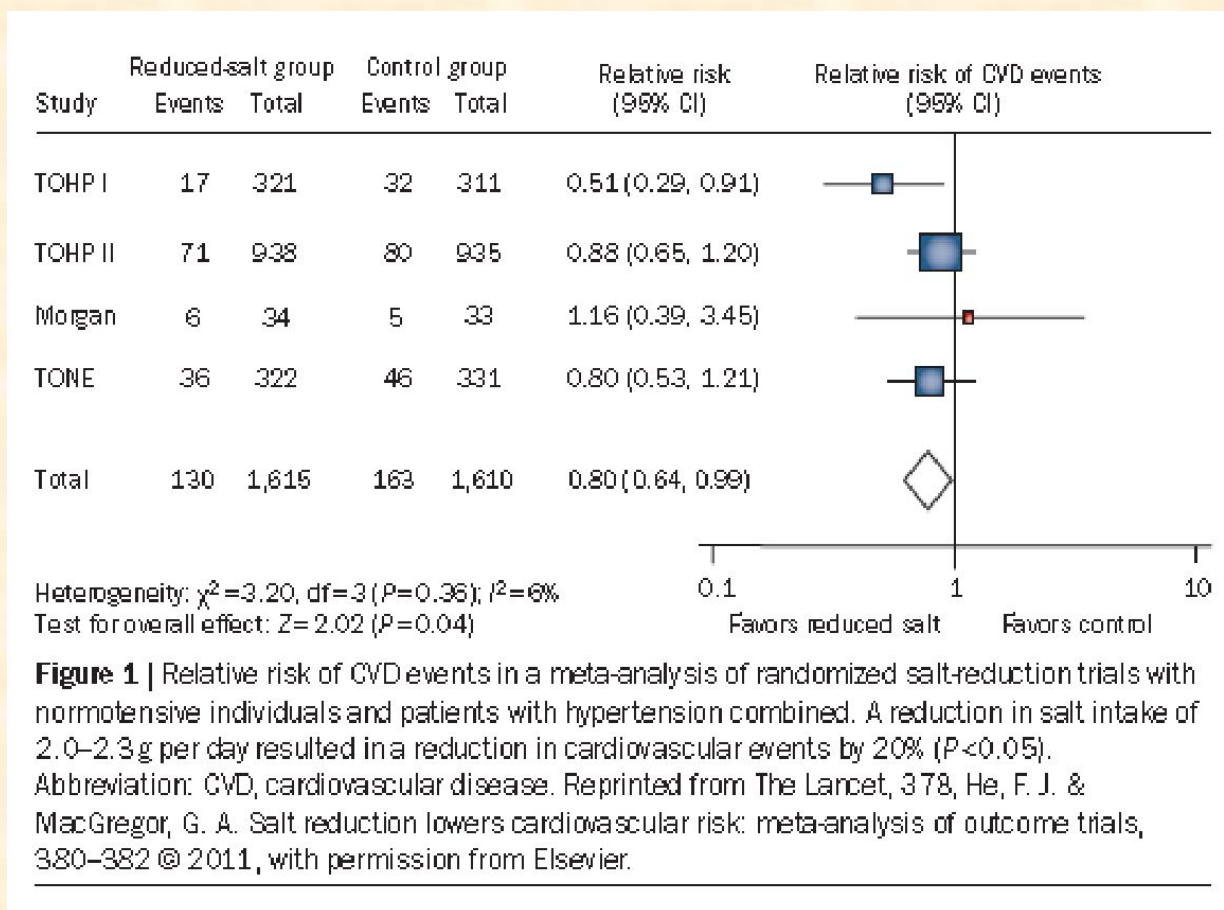


Объем левого предсердия и уровень натрия в плазме



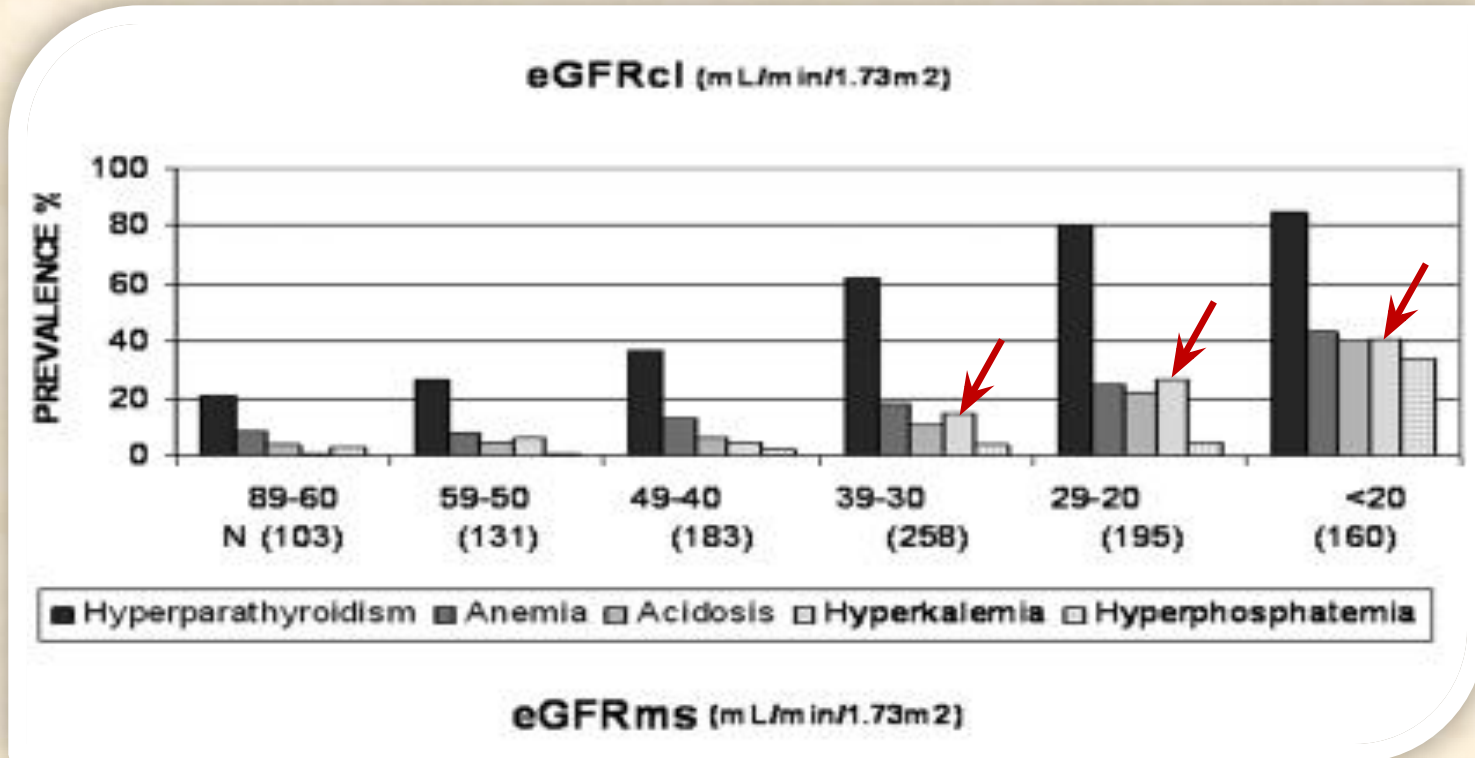
Влияние натрия на объем левого предсердия не зависело от уровня АД и СКФ

Метаанализ рандомизированных исследований по ограничению приема натрия



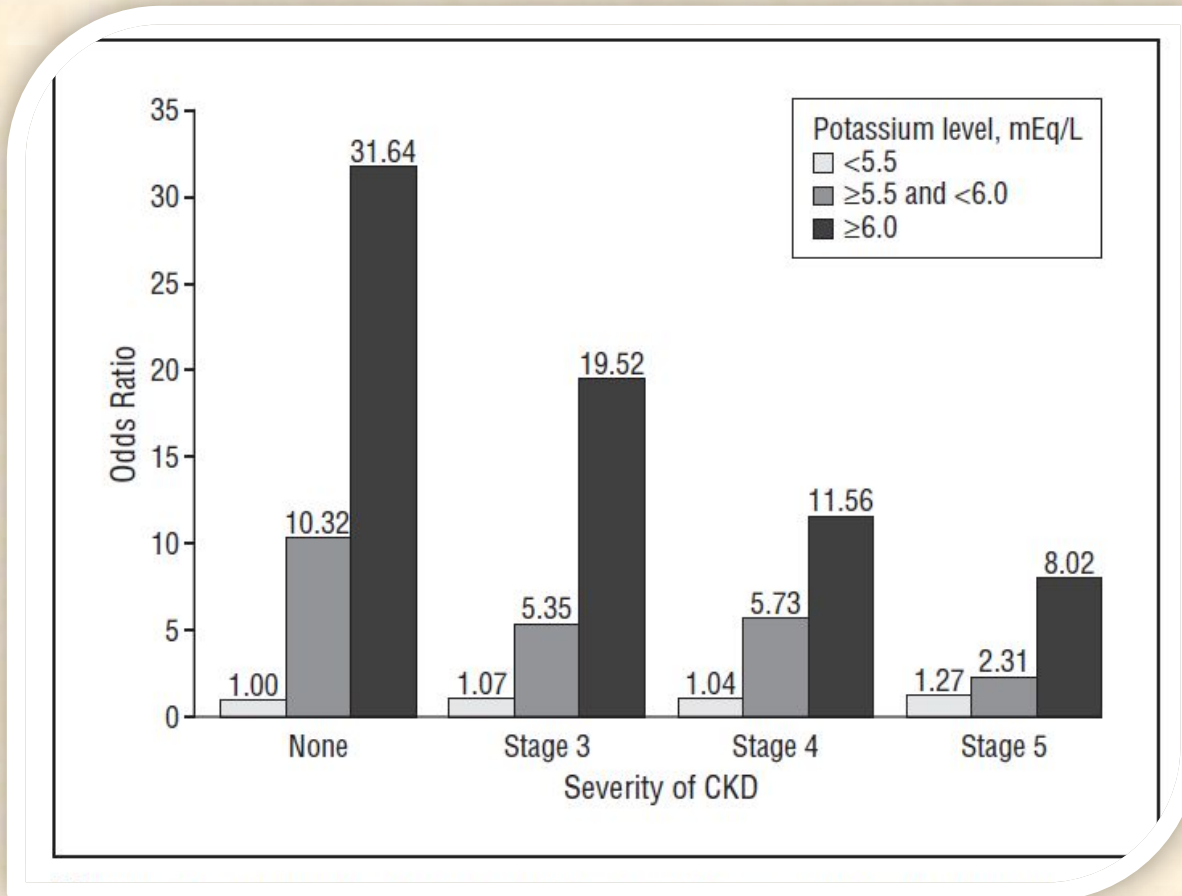
Ограничение приема поваренной соли до 2-2,3 г/день приводит к снижению сердечно-сосудистых событий на 20%

Риск развития гиперкалиемии



Статистически достоверно частота развития гиперкалиемии начинает достоверно повышаться при снижении СКФ ниже 40 мл/мин

Вероятность летального исхода в зависимости от уровня калия (n=245808)



Повышение калия на додиализных стадиях отмечается реже, однако оно более опасно в отношении риска смерти

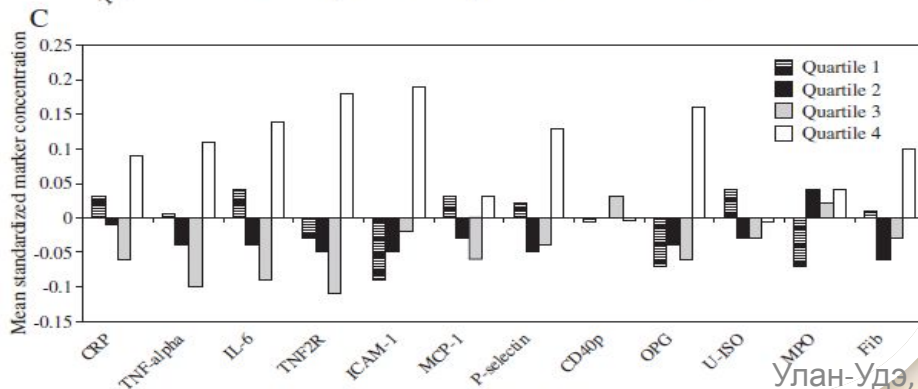
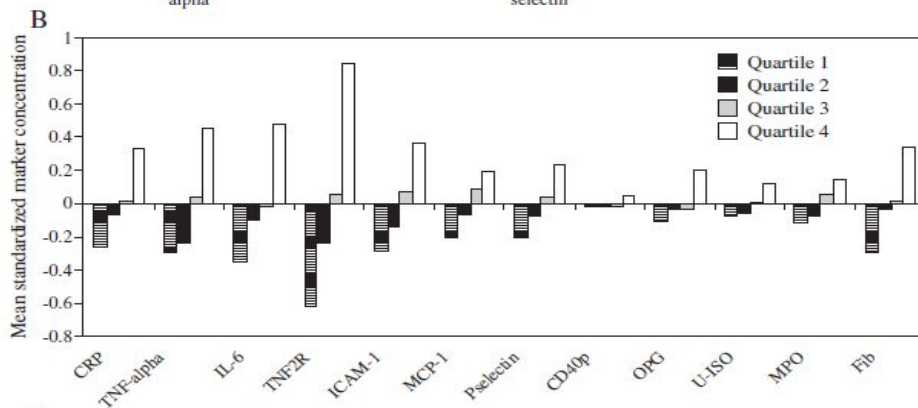
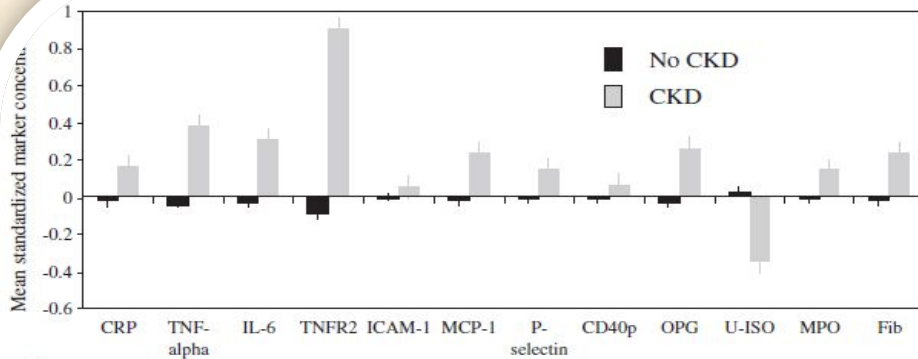
**УРЕМИЧЕСКИЕ ТОКСИНЫ,
ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС,
ВОСПАЛЕНИЕ,
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
ДИСФУНКЦИЯ**

Улан-Удэ, 2013

Small water-soluble compounds	Protein-bound compounds	Middle molecules
Listed in the 2003 review by EUTOx [5]		
1-Methyladenosine	2-Methoxyresorcinol	Adrenomedullin
1-Methylguanosine	3-Deoxyglucosone	Atrial natriuretic peptide
1-Methylinosine	CMPF	β_2 -Microglobulin
ADMA	Fructoselysine	β -Endorphin
α -keto- δ -Guanidinovalerate	Glyoxal	β -Lipotropin
α - <i>N</i> -Acetylgarginine	Hippuric acid	Cholecystokinin
Arabinitol	Homocysteine	Clara cell protein
Argininic acid	Hydroquinone	Complement factor D
Benzylalcohol	Indole-3-acetate	Cystatin C
β -Guanidinopropionate	Indoxyl sulfate	DIP I
Creatine	Kinurenine	δ -Sleep-inducing peptide
Creatinine	Kinurenic acid	Endothelin
Cytidine	Melatonin	Hyaluronic acid
Dimethylglycine	Methylglyoxal	Interleukin-1 β^b
Erythritol	<i>N</i> ^ε -Carboxymethyllysine	Interleukin-6 ^b
γ -Guanidinobutyrate	<i>p</i> -Cresol ^a	κ -Ig Light chain
Guanidine	Pentosidine	λ -Ig Light chain
Guanidinoacetate	Phenol	Leptin ^b
Guanidinosuccinate	<i>p</i> -OHhippurate	Methionine-enkephalin
Hypoxanthine	Putrescine	Neuropeptide Y
Malondialdehyde	Quinolinic acid	Parathyroid hormone
Mannitol	Spermidine	Retinol binding protein ^b
Methylguanidine	Spermine	Tumor necrosis factor- α^b
Myoinositol		
<i>N</i> ² , <i>N</i> ² -Dimethylguanosine		
<i>N</i> ⁴ -Acetylcytidine		
<i>N</i> ⁶ -Methyladenosine		
<i>N</i> ⁶ -Threonylcarbamoyladenine		
Orotic acid		
Orotidine		
Oxalate		
Phenylacetylglutamine		
Pseudouridine		
SDMA		
Sorbitol		
Taurocyamine		
Threitol		
Thymine		
Uracil		
Urea		
Uric acid		
Uridine		
Xanthine		
Xanthosine		

В 2003 г европейской организацией по изучению уремиических 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.

3. Повышение оксидативного стресса и воспаления



Биомаркеры воспаления ассоциируются с:

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

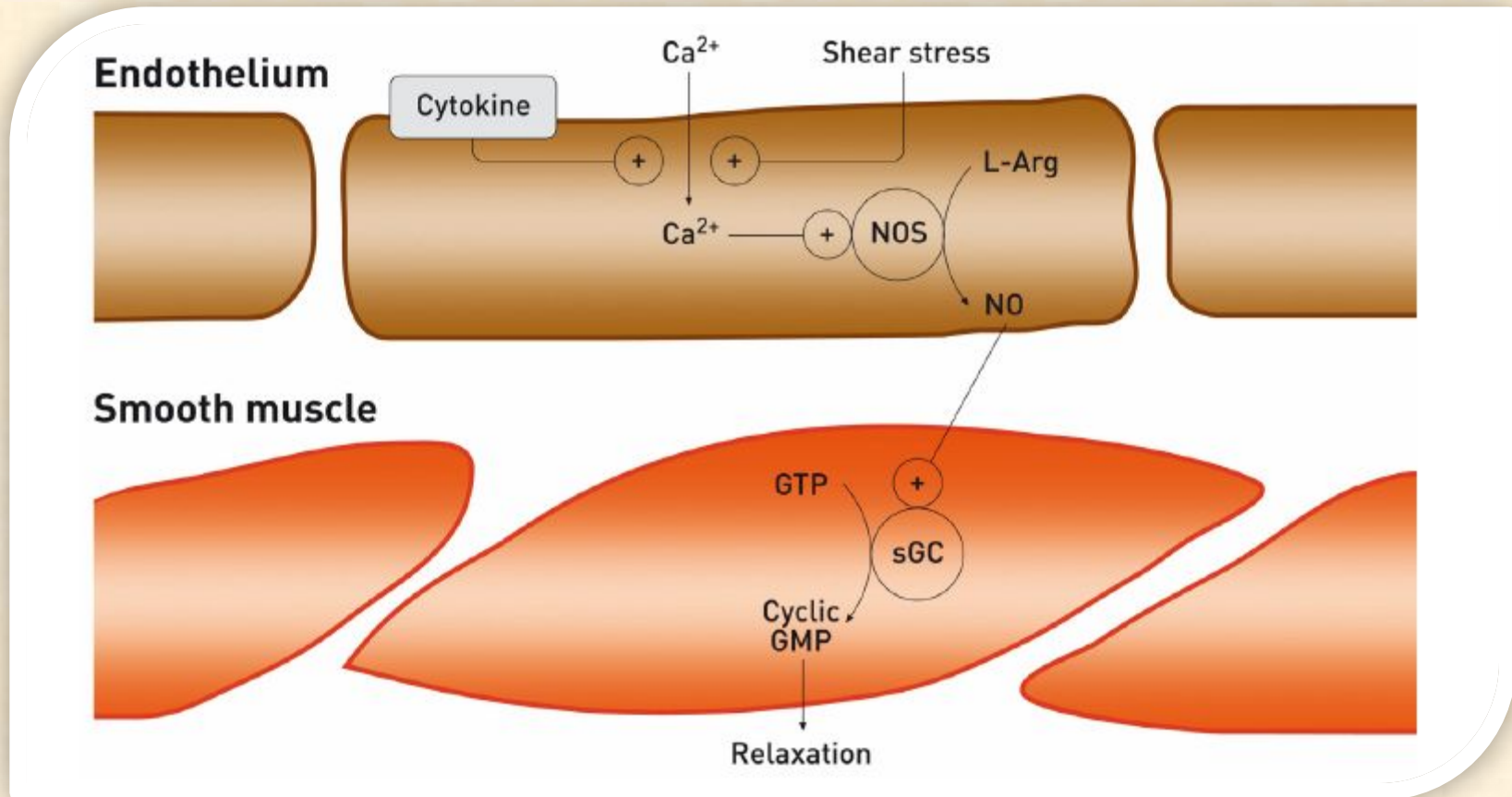
A. Upadhyay et al.
Inflammation, kidney function and albuminuria in the Framingham Offspring cohort
Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 920–926

Основные проявления дисфункции эндотелия

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

РОЛЬ АДМА В ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХБП

Роль оксида азота NO в расслаблении гладкомышечной мускулатуры



Варианты снижения активности NO при эндотелиальной дисфункции

- Снижение NO
 - Повышенное разрушение
 - Воспаление
 - Оксидативный стресс
- Снижение синтеза
 - Повышение ADMA (ингибитор эндогенной NO синтетазы)
- Снижение доступности L-аргинина (субстрат)

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

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

Основные механизмы аккумуляции ADMA 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 ADMA (активируется оксидативным стрессом и липидами низкой плотности)
3. **Снижение активности диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAH), фермента, метаболизирующего ADMA;**
4. **Нарушение почечной экскреции**
При ХБП создаются условия для
значительного накопления ADMA

Роль ADMA в дисфункции эндотелия при ХБП. Выводы.

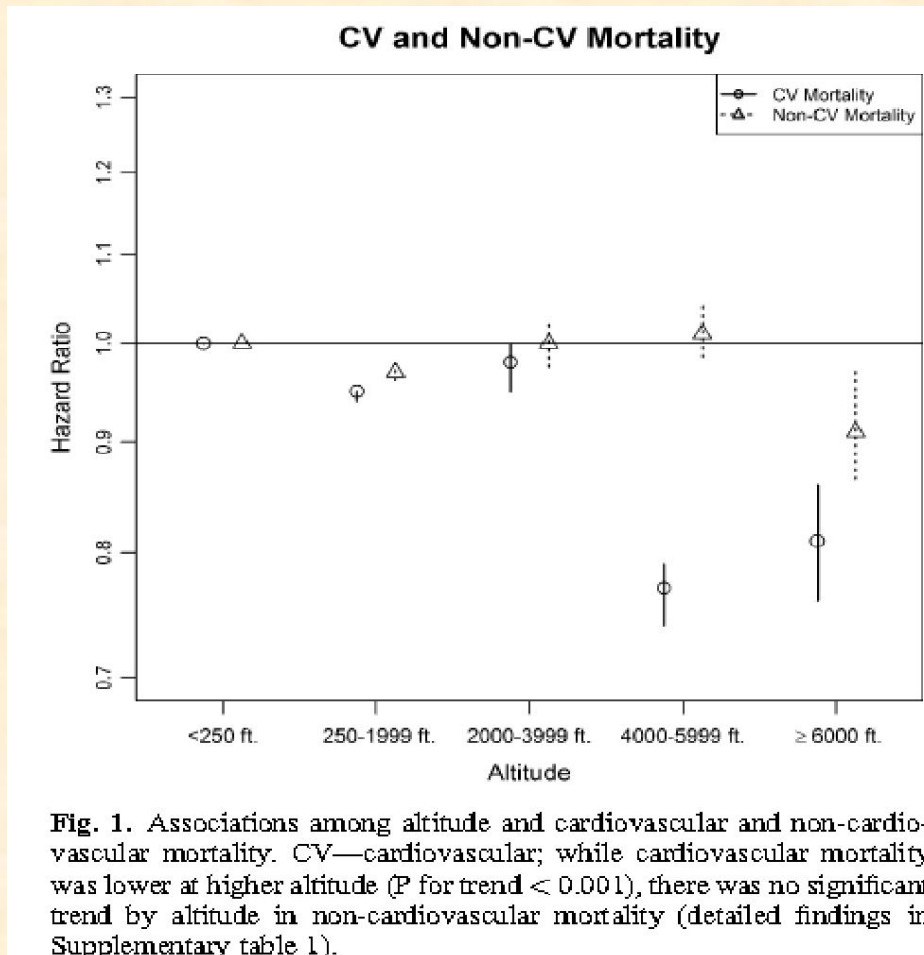
- Несомненно ADMA является причиной эндотелиальной дисфункции и фактором риска сердечно-сосудистой смерти независимо от ХБП
- При ХБП создаются условия для значительного накопления ADMA, что говорит об его исключительности для развития эндотелиальной дисфункции при ХБП

АНЕМИЯ

Значимость осложнений со стороны ССС и анемия

- Значение нефрогенной анемии как самостоятельного фактора риска смерти подтверждается множеством исследований
- 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)
- С позиций доказательной медицины данные, свидетельствующие о пользе коррекции нефрогенной анемии в отношении выживаемости, отсутствуют
- Лечение нефрогенной анемии повышает риск смерти в случаях сопутствующих сердечно-сосудистых проблем (повышение риска инсульта), превышения целевого уровня гемоглобина (120 г/л) и использования высоких доз рчЭПО

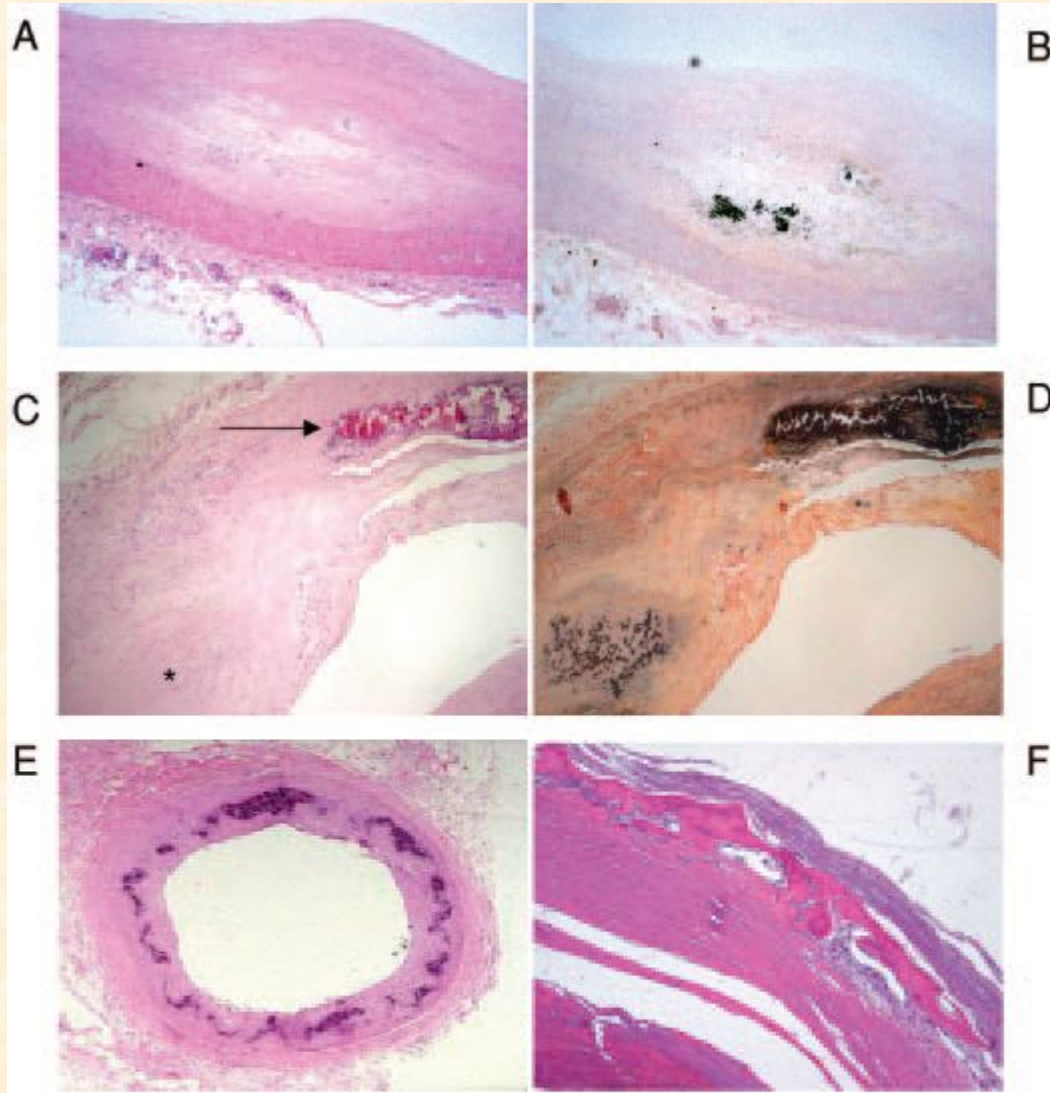
Влияние условий высокогорья на снижение риска сердечно-сосудистой летальности у пациентов на диализе



СИНДРОМ МИНЕРАЛЬНО- КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХБП, РОЛЬ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕНОКАРДИАЛЬНОГО СИНДРОМА

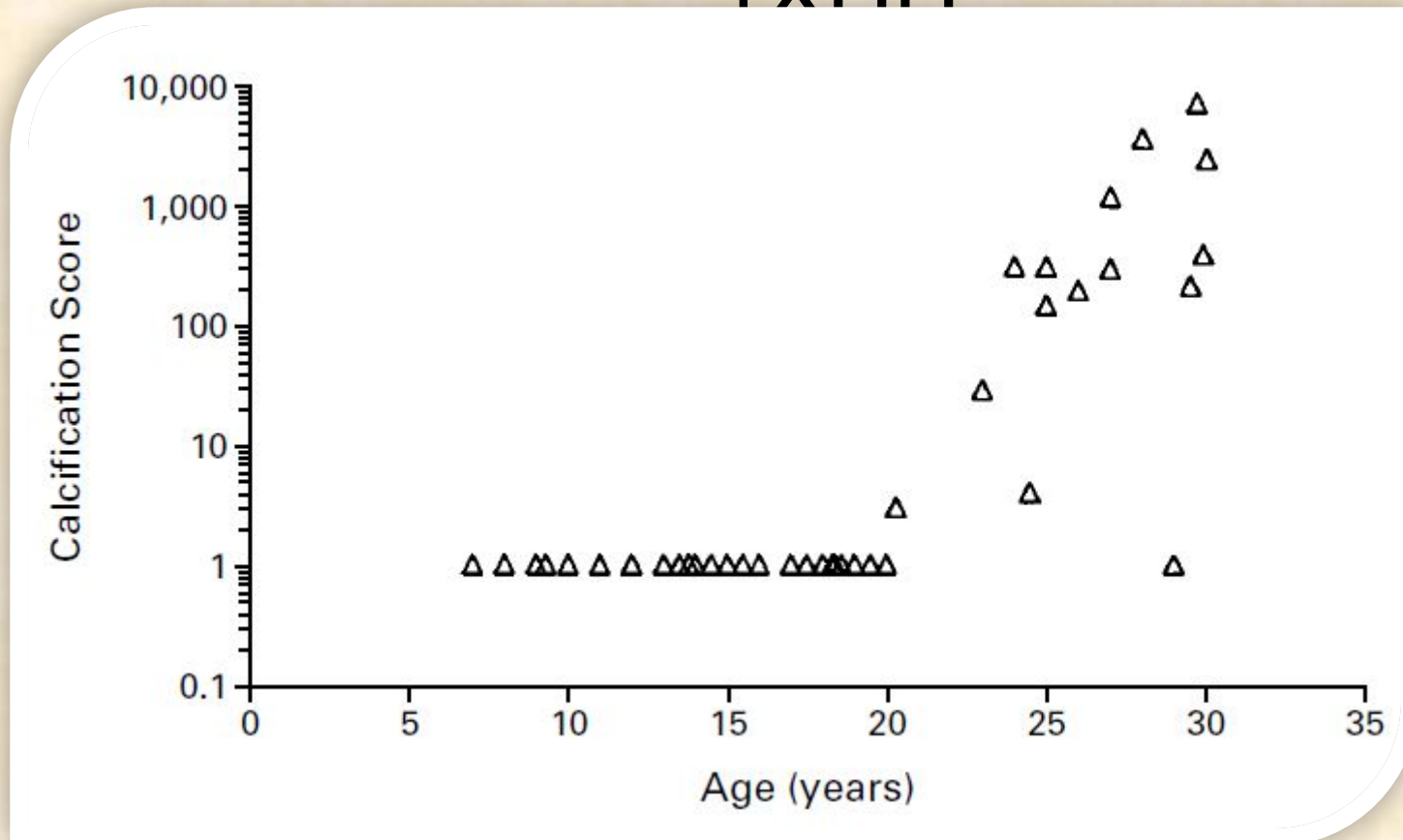
Улан-Удэ, 2013

Поражение сосудов при ХБП



- А и В** - Кальцификация атеросклеротической бляшки интимы коронарных сосудов
- С и D** - Коронарная артерия пациента с ХБП с кальцификацией интимы и меди
- Е** - Кальцификация медиальной оболочки периферической артерии. Липидных депозитов нет.
- Ф** - Периферическая артерия мышечного типа с метастатическим формированием костной ткани в медиальной оболочке.

Кальциноз коронарных сосудов у детей и лиц молодого возраста с ТХПН



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

Улан-Удэ, 2013

Кальцификация атеросклеротической бляшки сопровождается меньшим риском ОИМ и нестабильной стенокардии

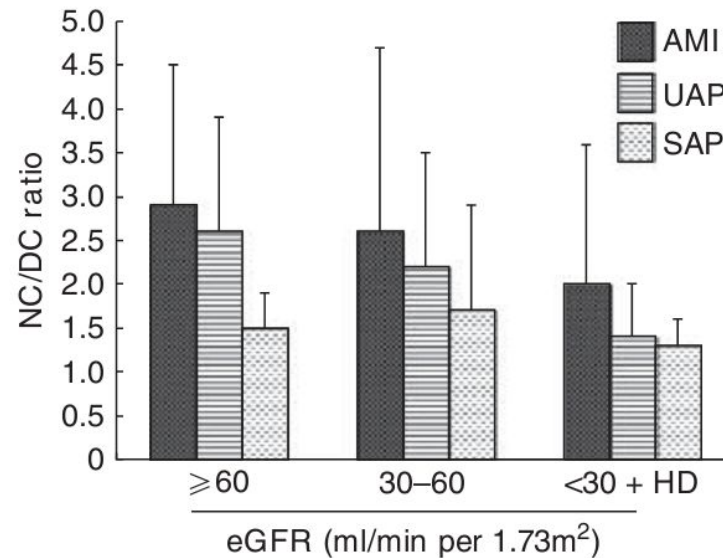
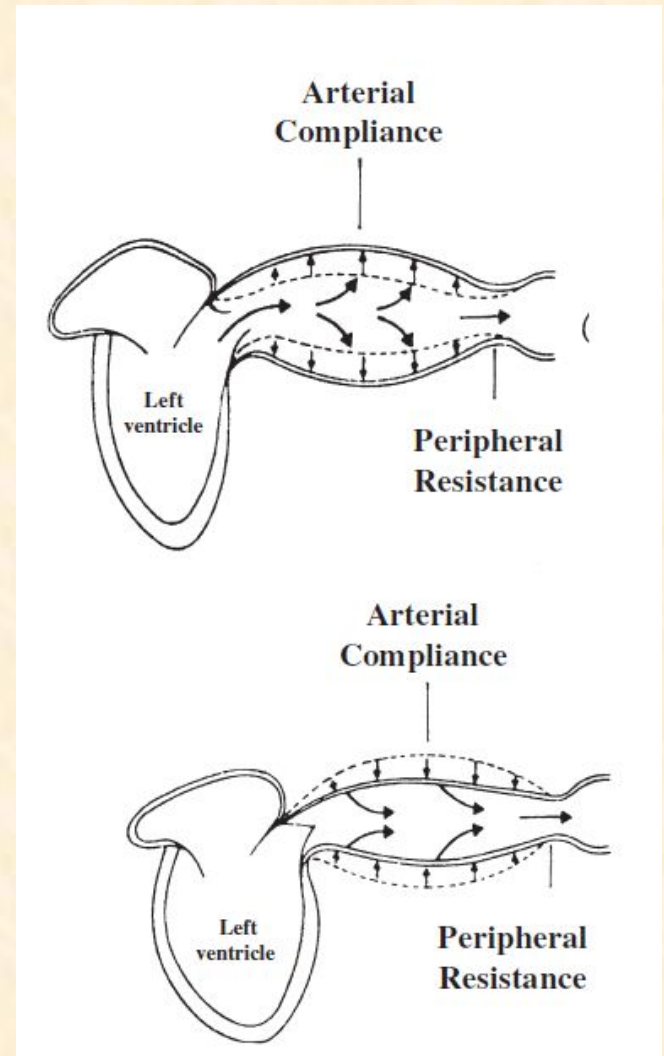


Figure 4 | Comparison of necrotic core (NC)/dense calcium (DC) ratio among different types of coronary artery disease in each group stratified by renal function. AMI, acute myocardial infarction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HD, hemodialysis; SAP, stable angina pectoris; UAP, unstable angina pectoris.

Роль эластичных сосудов в поддержании постоянного кровотока

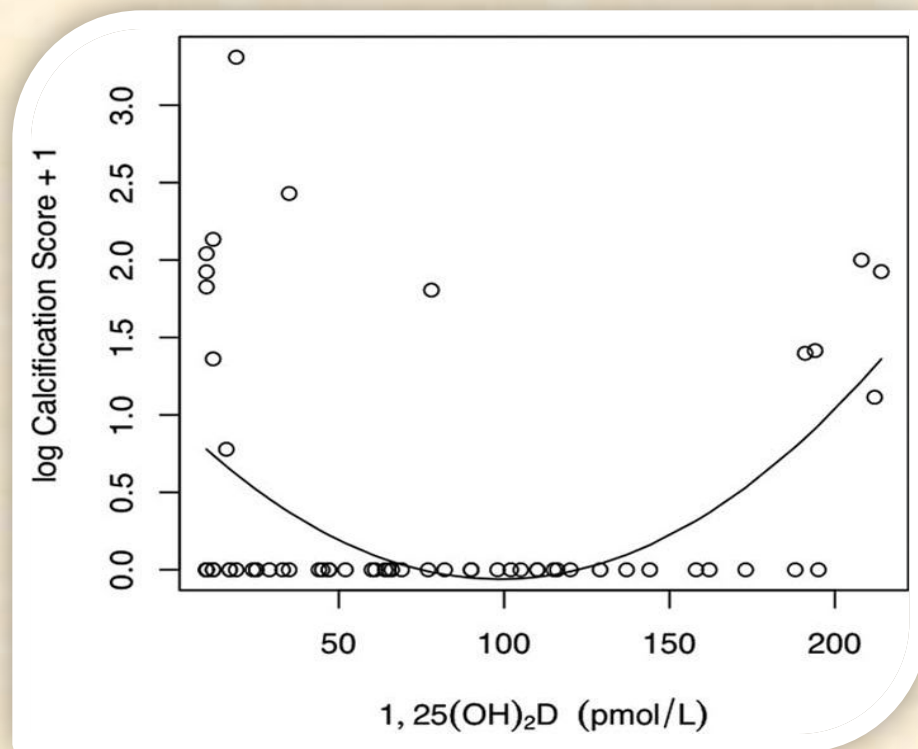
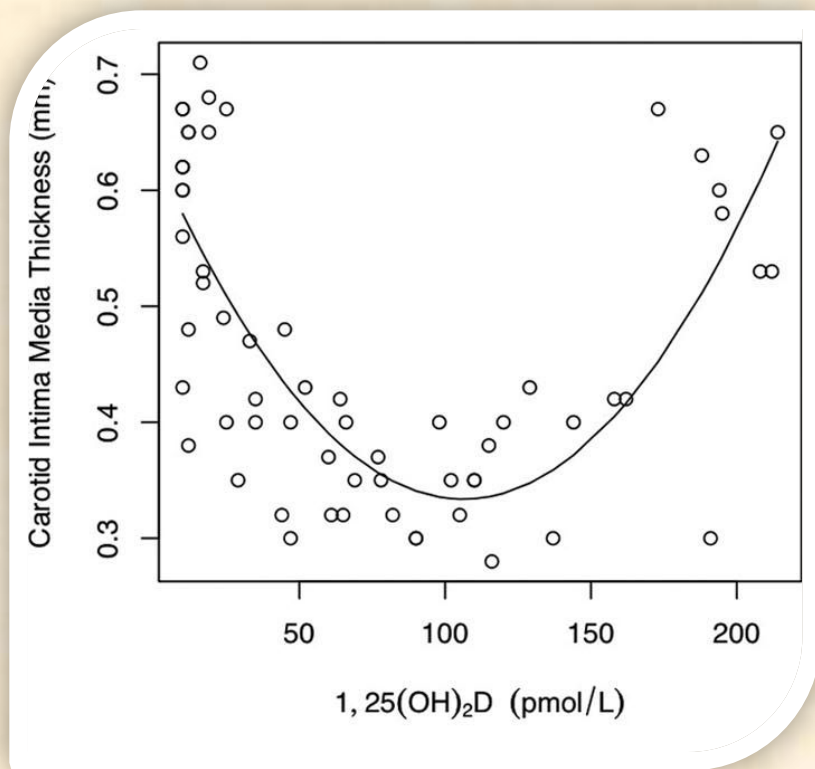
- В систолу значительная часть УО демпфируется в крупных эластичных сосудах, которые в это время растягиваются
- В диастолу диаметр сосудов сокращается, что позволяет поддерживать постоянную перфузию органов и тканей в том числе и в диастолу (особенно это важно для коронарных сосудов)
- Развитие кальциноза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



Куда направится эта пара?

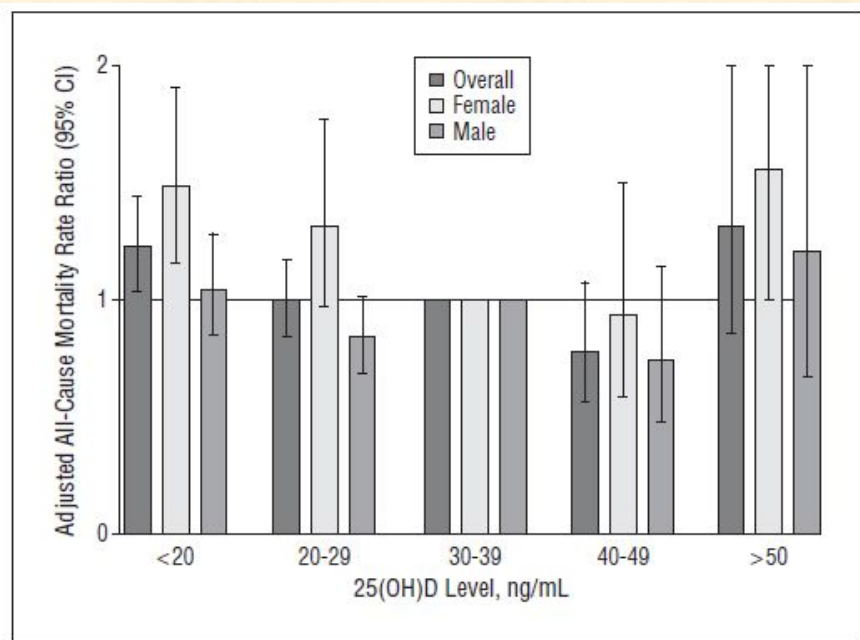
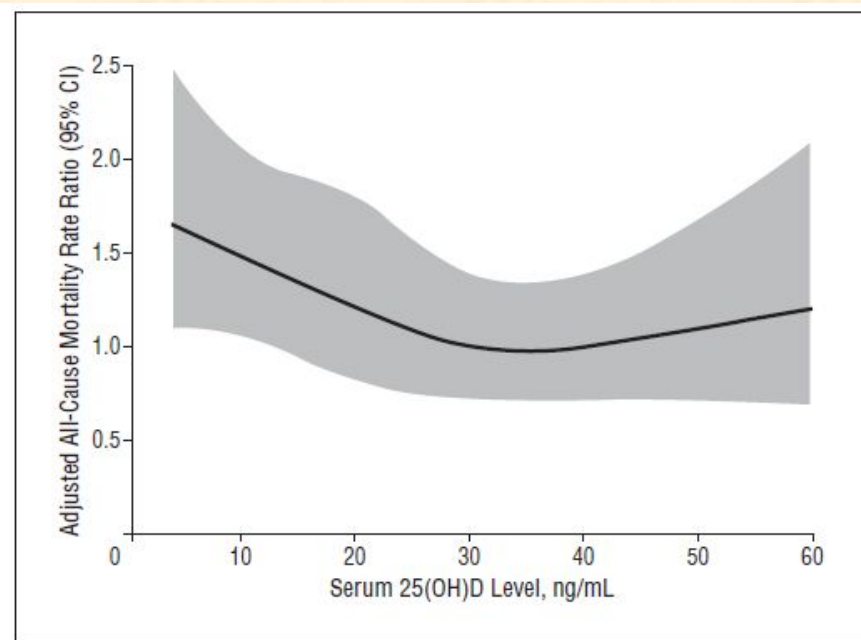


Уровень кальцитриола и кальцификация сосудов у детей получающих диализ



Бимодальное распределение!

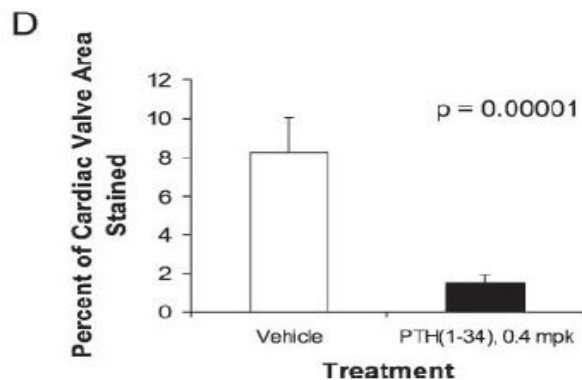
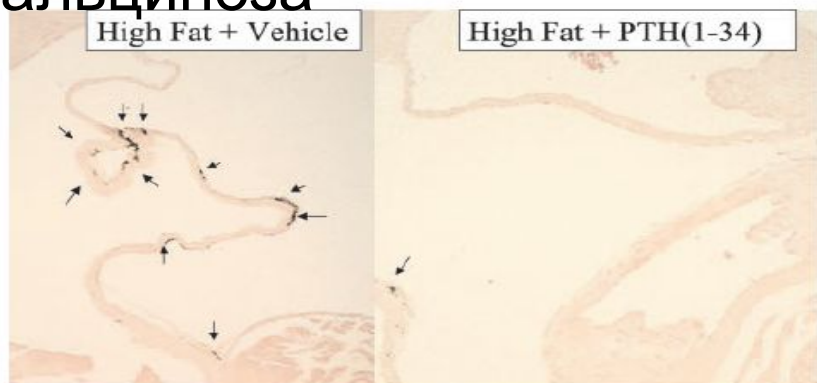
Риск смерти и уровень 25-гидроксивитамина Д в общей популяции (n=13331, длительность наблюдения до 12 лет)



U-образная кривая

Действие ПТГ: в небольших дозах предохраняет от кальцификации, в супрафизиологических – усиливает

Умеренные дозы ПТГ предохраняют от кальциноза



Высокие дозы ПТГ потенциируют кальциноз

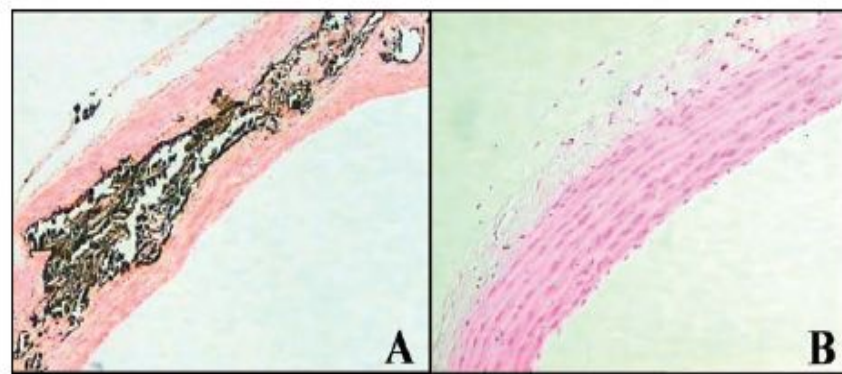


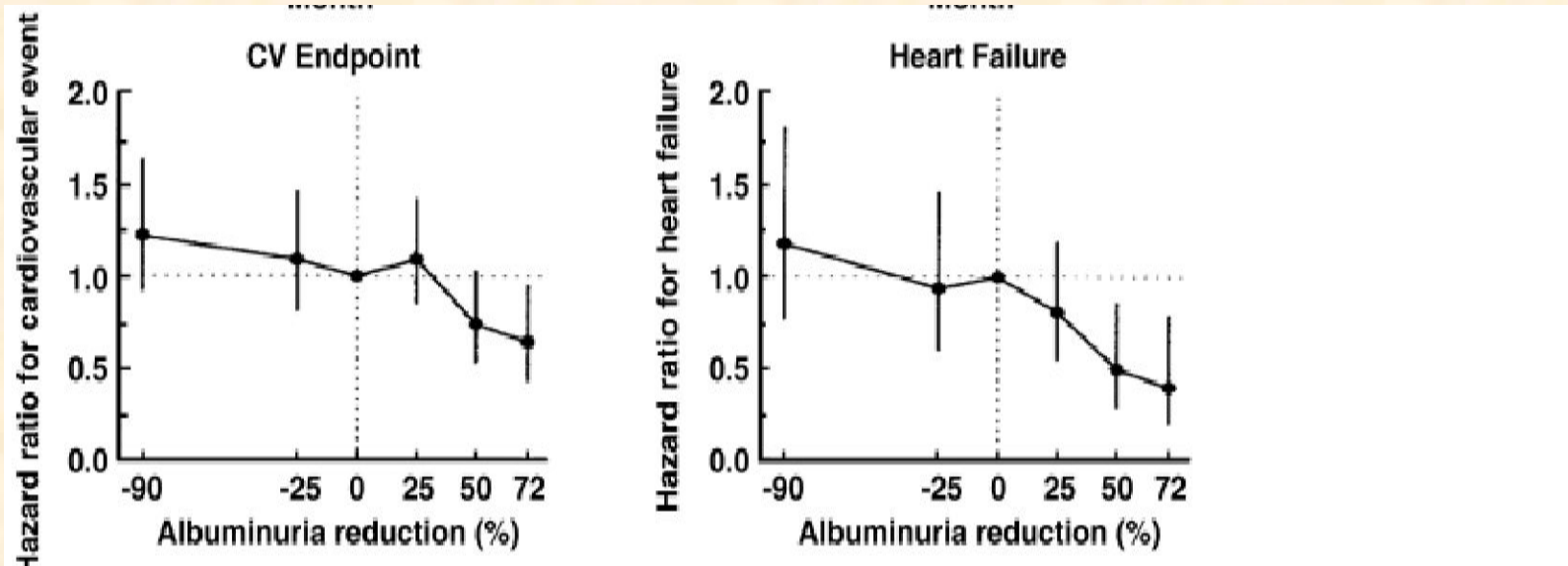
Fig. 1. Von Kossa staining of a fragment of the aorta from an Nx-hPTH group animal (A) and from other groups (B). (magnification $\times 40$ for both).

Сам по себе ПТГ не коррелирует с со степенью кальцификации

Выводы

- Кардиоренальный синдром 4 типа – это не просто взаимоотношение на фоне органичного поражения
- Поражение сердечно-сосудистой системы при ХБП имеет свои уникальные особенности, которые проявляются как на морфологическом уровне, а также на уровне функций и на клинических исходах
- Особенности поражения связаны с появлением факторов риска, которые патогенетически связаны с ХБП
- Одна из важнейших задач в нефрологии - выделение и отработка и оценка эффективности схем коррекции факторов риска сердечно-сосудистой летальности при ХБП

Частный случай эффективной профилактики сердечно-сосудистых событий при ХБП



Снижение альбуминурии сопровождается снижением риска сердечной недостаточности у пациентов с диабетической нефропатией

de Zeeuw D et al. Circulation 2004