

Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и сахарным диабетом

¹Кутырина И.М., ¹Руденко Т.Е., ²Савельева С.А., ¹Швецов М.Ю., ²Шестакова М.В.

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор — член-корр. РАМН П.В. Глыбочко)

²ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Сочетанное поражение сердечно-сосудистой системы и почек в настоящее время рассматривается в рамках кардиоренального синдрома (КРС). В этой связи целью нашего исследования было изучение распространенности и факторов риска, ассоциированных с развитием гипертрофии левого желудочка сердца (ГЛЖ) у больных на додиализной стадии хронической болезни почек (ХБП) различной этиологии.

Материалы и методы. В наше исследование были включены 172 больных с ХБП. Первую группу составили 83 больных 2–4 ст. ХБП недиабетической этиологии. Средний возраст 46 ± 15 лет, 51% мужчин и 49% женщин. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 37,2 мл/мин (95% доверительный интервал 33,9–41,4), уровень креатинина сыворотки крови — 2,9 мг/дл (2,6–3,2). Во вторую группу вошли 89 больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и 1–2 стадиями ХБП (40% мужчин и 60% женщин) и альбуминурией, средний возраст $57,3 \pm 7,1$ лет. Длительность СД2 в среднем составила $10,4 \pm 7,1$ лет. Всем больным проводили общеклиническое обследование и эхо-кардиографию сердца. Оценивали воздействие общепопуляционных и связанных с почечной недостаточностью факторов риска на развитие ГЛЖ.

Результаты. У больных ХБП 2–4 стадий недиабетической этиологии ГЛЖ диагностирована в 37,3% случаев. Наряду с традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (возраст, женский пол, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, гиперхолестеринемия) имели значение факторы, связанные с нарушением почечных функций (анемия, СКФ, креатинин, нарушения фосфорно-кальциевого обмена). По мере прогрессирования ХБП частота развития концентрической и эксцентрической моделей ГЛЖ возрастала.

У больных СД2 ГЛЖ была диагностирована в 36% случаев. Повышение индекса массы миокарда коррелировало с уровнем мочевины, гликированного гемоглобина, ожирением, а также с наличием альбуминурии. Установлена взаимосвязь диабетической нефропатии с процессами ремоделирования миокарда левого желудочка и наличием сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе.

Заключение. Развитие КРС отмечается уже на додиализных стадиях у больных ХБП и СД и связано как с традиционными, так и с «почечными» факторами риска.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром; хроническая болезнь почек; сахарный диабет; гипертрофия левого желудочка сердца

Cardiorenal syndrome in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus

¹Kutyryna I.M., ¹Rudenko T.E., ²Savel'eva S.A., ¹Shvetsov M.Yu., ²Shestakova M.V.

¹First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. Combination of cardiovascular and renal disease is currently viewed as a unified cardiorenal syndrome (CRS). The aim of our study was to assess the CRS prevalence and risk factors associated with left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with pre-dialysis stages of chronic kidney disease (CKD) of various etiology.

Materials and Methods. We enrolled 172 patients with CKD to participate in this study. First group consisted of 83 patients with non-diabetic CKD at 2nd through 4th stage (mean age 46 ± 15 years, 51% male and 29% female). Mean glomerular filtration rate (GFR) was 37.2 ml/min (33.9–41.4 with 95% CI); creatinine plasma clearance was 2.9 mg/dl (2.6–3.2). Second group consisted of 89 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and CKD at 1st–2nd stage (40% male and 60% female) with albuminuria (mean age 57.3 ± 7.1 years). Duration of diabetes in this sampling was 10.4 ± 7.1 years. All patients underwent standard clinical examination, supplemented with echocardiography to evaluate the influence of general and CKD-related risk factors for LVH.

Results. LVH was diagnosed in 37.3% of non-diabetic patients with CKD at 2nd through 4th stage. Aside from classic cardiovascular risk factors (including age, gender, arterial hypertension, family history of cardiovascular diseases, hypercholesterolemia), we observed the impact of kidney-related factors (anemia, plasma creatinine, disturbance of calcium-phosphorus metabolism). CKD progression was associated with elevation in the incidence of concentric and eccentric LVH. Patients with T2DM were diagnosed with LVH in 36% of cases. Increased myocardial mass correlated with plasma levels of uric acid, HbA_{1c}, obesity and albuminuria. There was also a firm association between diabetic nephropathy, left ventricular myocardial remodelling and a history of cardiovascular events.

Conclusion: In patients with diabetes mellitus and CKD cardiorenal syndrome develops at pre-dialysis stages due to both classic and kidney-related cardiovascular risk factors.

Keywords: cardiovascular syndrome; chronic kidney disease; diabetes mellitus; left ventricular hypertrophy

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-822>

Высокая частота поражения сердечно-сосудистой системы, сопряженная с нарушением почечных функций, позволила к настоящему времени сформулировать концепцию «кардиоренального синдрома» (КРС) [1]. В зависимости от того, какой орган поражается первично, сердце или почки, выделяют 5 типов КРС [1].

Известно, что повышение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца приводит к развитию систолической и диастолической дисфункции, аритмии, внезапной смерти [2]. У больных с нарушением почечных функций эти осложнения возникают часто [3], однако механизмы, лежащие в основе сердечно-сосудистых нарушений у данного контингента, требуют уточнения, особенно на стадии, не требующей лечения диализом.

В этой связи целью нашего исследования было изучение распространенности и факторов риска развития КРС у больных с первичным хроническим поражением почек (КРС 4 типа) и у больных с сахарным диабетом 2 типа (СД2) (КРС 5 типа).

Материалы и методы

В наше исследование были включены 172 больных с поражением почек.

Всеми больными было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

В первую группу были включены 83 больных со 2–4 стадиями хронической болезни почек (ХБП) недиабетической этиологии, основной причиной снижения почечных функций был хронический гломерулонефрит. Средний возраст больных составлял 46,7 лет (доверительный интервал: 43,7–49,8 года); 51% мужчин и 49% женщин. Уровень креатинина сыворотки крови в группе был в среднем 2,9 мг/дл (2,6–3,2). У большинства больных скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле Cockcroft-Gault, была менее 60 мл/мин, составляя в среднем 37,7 мл/мин (33,9–41,4). Длительность почечной недостаточности – в среднем 2,7 лет (2,0–3,3). Артериальная гипертензия (АГ) отмечена у 91 больного (96%), ее длительность составляла 10,7 лет (8,4–12,9). В обследуемой группе 38 больных (40%) курили, 57 человек (60%) имели избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²), гиперлипидемию – 63 (66%), отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) – 51 (54%). Анемия выявлена у 32 больных (34%), гиперфосфатемия – у 43 больных (45%).

Вторую группу составили 89 больных с СД2 в возрасте от 34 до 70 лет (в среднем 57,3±7,1 лет); мужчин 40% и женщин 60%. Диагноз СД2 ставился на основа-

нии критериев ВОЗ (Report of WHO Consultation, 1999). Длительность СД2 в среднем составила 10,4±7,1 лет. 2,5% больных были на диетотерапии, 38,2% получали различные пероральные сахароснижающие препараты, 31,2% пациентов находились на инсулинотерапии, 28% получали комбинированную терапию (инсулинотерапию + пероральные сахароснижающие препараты). АГ диагностирована у 95,5% больных СД. Средний ИМТ у больных составил 32,4±6,3 кг/м² (22,7–59,1 кг/м²). Гиперхолестеринемия присутствовала у 75,3% больных, гипертриглицеридемия – у 51,6%. Треть больных были курильщиками.

В зависимости от уровня альбуминурии выделяли нормальбуминурию (НАУ) – экскреция до 30 мг/с альбумина с мочой, микроальбуминурию (МАУ) – от 30 до 299 мг/с и протеинурию (ПУ) – ≥300 мг/с. Частота МАУ при длительности СД2 более 5 лет составила 31%, ПУ < 2 г/с была у 16,8% больных. Значение СКФ в среднем составляло 101,2±23,5 мл/мин. В соответствии с рекомендациями NKF-K/DOQI от 2007 г. по оценке стадий диабетической нефропатии (ДН), в исследование включались больные с 1–2-й стадией ХБП.

Всем больным проводили общеклиническое исследование с определением антропометрических показателей, оценивали уровни креатинина, мочевой кислоты, липидного спектра. У больных ХБП дополнительно определяли показатели фосфора и кальция сыворотки крови, а у больных СД2 – уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина (n=55)). В этой же группе в зависимости от наличия указаний в анамнезе на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и эхокардиографических признаков постинфарктного кардиосклероза (зон гипо- и акинезий миокарда левого желудочка) выделяли группы больных без ИМ («ИМ-», n=124) и с ИМ («ИМ+», n=12) в анамнезе.

Всем больным проводили эхо-кардиографию, определяли наличие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). В зависимости от величины индекса массы миокарда (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки ЛЖ определяли типы геометрии ЛЖ.

ИММЛЖ определяли по формуле: ИММЛЖ = масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) / площадь поверхности тела, в г/м².

ММЛЖ в группе больных ХБП рассчитывали по формуле Devereux и Reichek (1977):

ММЛЖ = 1,04 × [(ТМЖП + ТЗСЛЖ - КДР)³ - КДР³] - 13,6, в граммах, где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, КДР – конечно-диастолический размер.

ММЛЖ у больных СД2 рассчитывали по формуле, рекомендуемой Американским обществом эхокардиографии, модифицированной R.V. Devereux и соавторами:

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных с ХБП 2–4 ст. без ГЛЖ (ГЛЖ-) и с ГЛЖ (ГЛЖ+)

	n	ГЛЖ-	n	ГЛЖ+
		Среднее (доверит. интервалы)		Среднее (доверит. интервалы)
Пол, м/ж, %	52	62/48	31	32/68***
Возраст, лет	52	42,15 (38,42–45,88)	31	54,45 (50,23–58,68)****
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	52	52	31	75*
САД, мм рт. ст.	51	130,98 (127,61–134,36)	31	143,06 (138,63–147,50)***
ДАД, мм рт. ст.	51	84,51 (81,97–87,05)	31	89,03 (85,88–92,19)**
АД пульс., мм рт. ст.	51	46,08 (43,67–48,48)	31	53,70 (49,69–57,73)***
Общий ХС, мг/дл	35	223,51 (201,00–246,00)	27	268,85 (239,85–297,85)**
Нб, г/л	52	131,69 (126,73–136,65)	31	114,51 (106,59–122,44)***
СОЭ, мм/ч	52	19,30 (15,4–23,3)	31	27,8 (25,6–30,0)**
Альбумин, г%	52	4,36 (4,24–4,48)	31	4,11 (3,90–4,32)*
Креатинин, мг%	52	2,48 (2,22–2,75)	31	3,60 (2,90–4,31)***
СКФ, мл/мин/1,73м ²	52	43,15(38,65–47,64)	31	28,43 (25,95–33,91)****
Гиперфосфатемия, %	51	37	30	60**
Кальций, мг/дл	42	9,81 (9,62–10,00)	25	8,88 (8,34–9,42)***

*0,05≤p<0,1, **p<0,05, ***p<0,01, ****p<0,001

ММЛЖ (г)=0,8x[1,04x(ТМЖП+ТЗСЛЖ+КДР)³-(КДР)³]+0,6.

ГЛЖ в первой группе диагностировали при ИММЛЖ >134 г/м² у мужчин и >110 г/м² у женщин (Levy D., 1987; Abergell E., 1995). Во второй группе наличие ГЛЖ у мужчин выявлялось при ИММЛЖ >125 г/м².

Статистический анализ

При статистической обработке данных для протяженных переменных в зависимости от соответствия нормальному распределению рассчитывали среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (σ) или медиану, 25-й и 75-й процентиль – Ме [25%, 75%] и 95% доверительный интервал. Достоверность различий оценивали с помощью методов непараметрической статистики: U-теста Манна-Уитни – для 2 независимых выборок. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена.

При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ² по Pearson. Достоверными считали различия при p<0,05; при 0,1≤p<0,05 расценивали как наличие недостоверной тенденции.

Результаты

В первой группе больных с нарушением функции почек недиабетической этиологии ГЛЖ была выявлена у 31 из 83 больных (37,3%). Прослеживалась зависимость между частотой выявления ГЛЖ и степенью снижения почечных функций. Так, при СКФ более 60 мл/мин частота ГЛЖ составляла 11%, при СКФ 30–59 мл/мин – 26%, при СКФ менее 30 мл/мин – 63%.

Значимыми для формирования ГЛЖ при ХБП оказались как «традиционные» (пол, возраст, АГ, отягощенная наследственность по ССЗ, дислипидемия), так и «почеч-

ные» факторы риска (анемия, СКФ, креатинин, фосфор, кальций) (табл. 1).

Нормальная геометрия сердца и его концентрическое ремоделирование у больных с 2–4 стадиями ХБП определялось в одинаковом проценте случаев (31,3%). Концентрическая и эксцентрическая модели ГЛЖ диагностированы у 16 больных (19,1%) и 15 больных (18,1%) больных соответственно.

По мере снижения СКФ увеличилось число больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ, тогда как число больных с нормальной геометрией миокарда и концентрическим его ремоделированием уменьшилось (табл. 2).

При проведении эхокардиографического исследования больным из второй группы, имеющим СД2, ГЛЖ диагностирована у 32 из 89 больных (36%).

Факторами, значимыми для ее возникновения, у наших больных оказались ожирение, показатели мочевой кислоты и НbA_{1c}. Влияние гормональной активности жировой ткани (уровней лептина и адипонектина) установить не удалось. Данные корреляционного анализа свидетельствуют о взаимосвязи гипертрофии миокарда с развитием ДН: установлена взаимосвязь ИММЛЖ с уровнем альбуминурии (табл. 3).

Оценивали взаимосвязь процессов ремоделирования миокарда ЛЖ с развитием поражения почек при СД2

Таблица 2

Геометрическая модель ГЛЖ в зависимости от уровня СКФ у больных ХБП 2–4 ст

	СКФ>60 мл/мин	СКФ 30–60 мл/мин	СКФ<30 мл/мин
Нормальная геометрия, %	44,4	31,0	28,1
Концентрическое ремоделирование, %	44,4	42,8	12,5
Концентрическая гипертрофия, %	11,2	16,7	25,0
Эксцентрическая гипертрофия, %	0,0	9,5	34,4

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи факторов риска и ИММЛЖ у больных СД2	
Показатели	ИММЛЖ
Возраст	н.д.
ИМТ, кг/м ²	r=0,304, p=0,023
ОТ, см	r=0,360, p=0,007
ОБ, см	r=0,293, p=0,030
ОТ/ОБ	r=0,261, p=0,054
Курение	н.д.
Длительность АГ, годы	н.д.
Альбуминурия, мг/с	r=0,455, p=0,009
Мочевая кислота, мкмоль/л	r=0,446, p=0,010
HbA _{1c} , %	r=0,274, p=0,045
Липидный спектр	н.д.
САД, мм рт.ст.	н.д.
ДАД, мм рт.ст.	н.д.
Лептин, нг/мл	н.д.
Адипонектин, нг/мл	н.д.

по мере нарастания тяжести ДН. Так, в группе больных с НАУ частота концентрического ремоделирования составляла 55%, концентрической гипертрофии – 37%, при появлении МАУ частота концентрического ремоделирования составляла 45%, концентрической гипертрофии – 44%, при появлении ПУ – частота концентрического ремоделирования – 33% и гипертрофии – 50% (рис. 1).

При сравнении групп больных, имеющих сердечно-сосудистые катастрофы (ИМ) в анамнезе, поражение почек было более выраженным. Так, в группе больных «ИМ+» распространенность МАУ составляла 33,3%, ПУ – 11,1%, тогда как в группе больных СД2 без ИМ в анамнезе распространенность МАУ составляла 12,1%, ПУ – 6,5% (p<0,05) (рис. 2).

Обсуждение

В нашем исследовании из 83 больных 1-й группы, имеющих ХБП 2–4 ст. недиабетической этиологии, развитие ГЛЖ сердца выявлено у 31 пациента (37,7%). По мере снижения СКФ ее частота нарастала с преимущественным развитием эксцентрической и концентрической моделей геометрии сердца. Наряду с традиционными факторами развития ГЛЖ (пол, возраст, АГ, нарушение липидного обмена), для ее возникновения на додиализной стадии ХБП оказывались значимыми почечные факторы риска (гиперкреатинемия, СКФ, фосфорно-кальциевый дисбаланс, анемия).

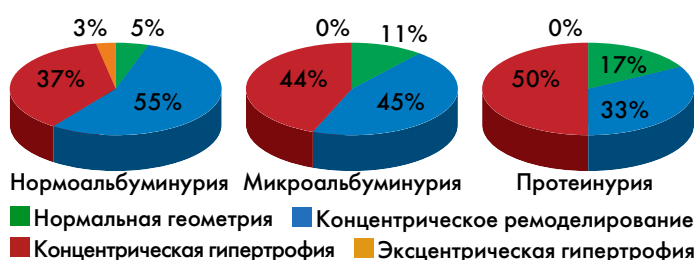


Рис. 1. Типы геометрии ЛЖ в зависимости от уровня альбуминурии у больных СД2.

При проведении эхокардиографии во 2-й группе больных с СД2, имеющих начальное поражение почек, ГЛЖ была диагностирована в 36% случаев. Среди вариантов геометрических моделей преобладало концентрическое ремоделирование (58%), несколько реже выявлялась концентрическая модель (35%) гипертрофии миокарда. Факторами, ассоциированными с развитием ГЛЖ в этой группе больных, были ИМТ, показатели висцерального ожирения, HbA_{1c} и уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Обращает на себя внимание наличие связи между развитием альбуминурии – маркером раннего почечного поражения при СД и ИММЛЖ. Взаимосвязь поражения почек и сердца при СД подтверждают наши данные. Так, усиление поражения сердца, проявляющееся увеличением частоты концентрической гипертрофии миокарда, развивалось параллельно с выраженностью почечного поражения от НАУ через МАУ до ПУ.

При сравнении групп больных СД, имеющих сердечно-сосудистые катастрофы в анамнезе, оказалось, что в группе больных, перенесших ИМ, имелись более выраженные признаки поражения почек, поскольку МАУ у них выявлялась почти в 3 раза, а ПУ – в 2 раза чаще по сравнению с больными без ИМ в анамнезе.

Результаты крупных популяционных исследований последних лет свидетельствуют о том, что нарушение почечных функций сопряжено с возникновением сердечно-сосудистых осложнений [4]. Исследователи отмечают, что этот риск возникает достаточно рано. По данным метаанализа 85 работ (n=550 000), при снижении СКФ ниже 75 мл/мин/1,73м², он нарастает по мере утраты функции почек, будучи максимально выраженным у больных с терминальной стадией ХБП [5].

Сложилось мнение, что классические факторы риска являются триггерами и доминируют на начальных этапах развития КРС при ХБП, тогда как по мере прогрессирования почечной недостаточности более значимым становится влияние факторов, ассоциированных с уреимией [6]. Среди последних в развитии КРС при ХБП обсуждают воздействие уремических токсинов, анемию, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, гипертоническую, хроническое системное воспаление, оксидативный

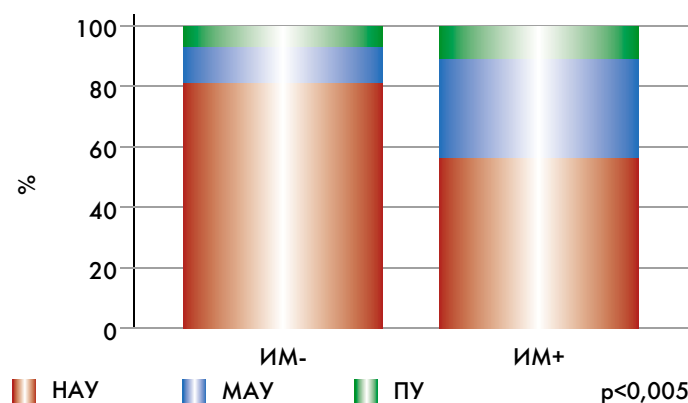


Рис. 2. Частота НАУ, МАУ и ПУ в исследуемых группах больных без ИМ (ИМ-) и с ИМ (ИМ+) в анамнезе. p<0,005

стресс [1, 4, 7].

Наши данные согласуются с этим предположением, поскольку у больных на додиализной стадии ХБП уже отмечалось сочетанное влияние как традиционных, так и почечных факторов риска на развитие ГЛЖ, частота и выраженность которой коррелировали со степенью утраты почечных функций.

Патогенез развития сердечно-сосудистых осложнений, возникающих на ранних стадиях почечной дисфункции, в случае «классической» ХБП и СД — различен. Если при ХБП определяющим фактором является снижение массы действующих нефронов, сопровождающееся нарушением депурационных функций почек с накоплением продуктов метаболизма [8], то при СД ведущая роль принадлежит нарушению метаболизма, инициированного гипергликемией, приводящего к гиперфльтрации и внутривеночковой гипертензии, возникновению альбумин/протеинурии с постепенным падением СКФ и утратой почечных функций [9]. В то же время имеет место воздействие классических факторов риска КРС, таких как нарушения липидного и пуринового обмена, ожирения, с развитием дисбаланса вазоактивных гормонов, нарушениями системной и локальной гемодинамики органов-мишеней и структурно-функциональной перестройкой их базальных мембран [10, 11]. Это подтверждается в нашей работе наличием корреляций ИММЛЖ с показателями ИМТ, висцерального ожирения, HbA_{1c} и мочевой кислоты сыворотки крови.

Поражение почек вносит свой вклад в развитие КРС при СД, что подтверждается наличием связи между развитием альбуминурии — маркером раннего почечного поражения и повышением массы миокарда, развитием его ремоделирования и наличием сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе. Схожие данные получены в работе, включающей 880 больных СД2 (средний возраст 58 лет, клиренс креатинина 85 мл/мин), у которых индекс массы миокарда достоверно повышался по мере прогрессирования стадий ДН, при этом в данном исследовании был исключен фактор артериальной гипертензии [12]. В исследовании, проведенном в ФГБУ ЭНЦ, у молодых пациентов (25–30 лет) с СД 1 типа частота развития ишемической болезни сердца четко зависела от стадии ДН: на стадии МАУ она выявлялась у 13%, на стадии ПУ — у 33%, стадии хронической почечной недостаточности — у 53% пациентов [13, 14].

Механизм взаимосвязи альбуминурии и гипертрофии сердца точно не установлен. Обсуждается возможность общих схожих структурных изменений в базальной мембране клубочков и в стенке внепочечных сосудов [15]. По современным представлениям, наличие альбуминурии отражает генерализованную сосудистую дисфункцию [16]. Прохождение альбумина и других макромолекул плазмы, таких как липопротеиды низкой плотности, в сосудистую стенку может приводить к воспалительному ответу, что в свою очередь запускает атеросклеротический процесс. Кроме того, повышение микрососудистого давления и кровотока, наблюдаемые при СД и АГ, могут действовать как повреждающие сти-

мулы на эндотелий, приводя к нарушению вазодилатации, избыточному образованию матрикса, утолщению базальных мембран капилляров и склерозу [17]. В сердце это может способствовать нарушению коронарной гемодинамики, ассоциированной с адаптивным повышением массы ЛЖ. В дальнейшем развивается снижение коронарного резерва, нарушение ангиогенеза и ишемическое повреждение кардиомиоцитов [18]. Процессы общности патогенеза МАУ и ГЛЖ требуют дальнейшего изучения.

В последнее время благодаря достижениям молекулярной медицины уточнены некоторые механизмы развития кардиоренальных взаимоотношений. Более того, доказано, что они запускаются достаточно рано, еще при нормальных значениях СКФ, у больных с ранним клиническим проявлением нефропатии — альбуминурией [19].

Уже на ранних стадиях ДН наряду с развитием гломеруломегалии под воздействием метаболических факторов клетки проксимальных тубулярных канальцев (ПТК) также претерпевают структурную перестройку, следствием которой является нарушение процессов транспорта и реабсорбции в ПТК [20]. На апикальной мембране клеток канальцев локализованы два эндогенных рецептора: мегалин и кубилин, которым принадлежит ведущая роль в реабсорбции и метаболизме профильтровавшихся в клубочке веществ, в первую очередь, альбумина, а также других низкомолекулярных белков. В эксперименте и у больных уже на ранних стадиях ДН обнаружено снижение экспрессии мегалина, так же как и активности кубилина [21, 22]. В случае поражения почек при СД экспрессия мегалина снижалась достаточно рано под влиянием ангиотензина II и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) вследствие активации внутрипочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [23].

Дисфункция рецепторов приводит к снижению реабсорбции веществ, которые являются их лигандами. Так, известно, что оба рецептора участвуют в захвате профильтровавшегося комплекса витамина D, связанного с белком, который в почках под воздействием фермента 1α -гидроксилазы превращается в биологически активную форму [24, 25]. Показано, что при ХБП дефицит витамина D развивается достаточно рано, особенно при ДН, и ассоциирован с развитием ССЗ или смертностью больных на додиализных стадиях, вызывая развитие сосудистой кальцификации и кардиомиопатии [26, 27].

Вследствие дисрегуляции рецепторов и/или ферментов, находящихся в ПТК, происходит ретенция натрия [28, 29] и фосфора [30, 31], повышается концентрация гомоцистеина [32], асимметричного диметиларгинина (ADMA) [33], конечных продуктов гликирования [34], т.е. веществ, оказывающих неблагоприятное влияние как на почки, так и на сердечно-сосудистую систему [19].

Таким образом, механизмы развития КРС многофакторны и требуют уточнения. КРС возникает уже на ранних стадиях почечной дисфункции, и наряду с общепопуляционными факторами риска, значимым

для его развития оказывалось влияние факторов, ассоциированных с поражением почек.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов в связи с данной рукописью.

Список литературы

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(19):1527–1539. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
2. Окорочков АН. Диагностика болезней внутренних органов. Том 7. Диагностика болезней сердца и сосудов. М: Медицинская литература; 2003. с. 416
3. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease and ESRD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(Supplement 1):S79–S91. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.04860709>
4. Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:713–722.
5. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(6):1048–1056. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh813>
6. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. *Kidney International*. 2006;70(1):26–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000417>
7. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation*. 2007;116(1):85–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.106.678342>
8. Николаев АО, Милованов ЮС. Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей. М: Медицинское информационное агентство; 2011. с. 592.
9. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Диабетическая нефропатия. М: Универсум Паблишинг; 2000. с. 239.
10. Мухин НА, Моисеев ВС. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2003;(1):50–56.
11. Дедов ИИ, Мельниченко ГА. Эндокринология. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1064 с.
12. Nobakhtaghghi N, Kamgar M, Bekheirnia MR, McFann K, Estacio R, Schrier RW. Relationship between Urinary Albumin Excretion and Left Ventricular Mass with Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(6):1187–1190. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.00750306>
13. Шестакова МВ, Ярек-Мартынова ИР, Иванишина НС. Кардиоренальная патология при сахарном диабете 1 типа: механизмы развития и возможности медикаментозной коррекции. *Терапевтический архив*. 2005;77(6):40–45.
14. Шестакова МВ, Ярек-Мартынова ИВ, Иванишина ИС. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1-го типа: роль дисфункции эндотелия. *Кардиология*. 2005;45(6):35–41.
15. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-Talk between the Kidney and the Cardiovascular System. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(8):2112–2119. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2006030204>
16. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989;32(4):219–226.
17. Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney International*. 2006;70(7):1214–1222. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001729>
18. Gavin JB, Maxwell L, Edgar SG. Microvascular Involvement in Cardiac Pathology. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1998;30(12):2531–2540. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/jmcc.1998.0824>
19. Saito A, Kaseda R, Hosojima M, Sato H. Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes. *Int J Nephrol*. 2010;2011:957164. DOI: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/957164>
20. Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2005;12(2):177–186.
21. Tojo A, Onozato M, Ha H, Kurihara H, Sakai T, Goto A, et al. Reduced albumin reabsorption in the proximal tubule of early-stage diabetic rats. *Histochemistry and Cell Biology*. 2001;116(3):269–276. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004180100317>
22. Kanauchi M, Akai Y, Hashimoto T. Transferrinuria in type 2 diabetic patients with early nephropathy and tubulointerstitial injury. *European Journal of Internal Medicine*. 2002;13(3):190–193.
23. Hosojima M, Sato H, Yamamoto K, Kaseda R, Soma T, Kobayashi A, et al. Regulation of Megalin Expression in Cultured Proximal Tubule Cells by Angiotensin II Type 1A Receptor- and Insulin-Mediated Signaling Cross Talk. *Endocrinology*. 2009;150(2):871–878. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-0886>
24. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, Melsen F, Christensen EI, Willnow TE. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D-3. *Cell*. 1999;96(4):507–515.
25. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste J-R, Jacobsen C, Nielsen MS, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(24):13895–13900. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.241516998>
26. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney International*. 2009;76(9):977–983. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.288>
27. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Use of vitamin D in chronic kidney disease patients. *Kidney International*. 2010;78(2):146–151. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.113>
28. Bobulescu IA, Moe OW. Luminal Na(+)/H(+) exchange in the proximal tubule. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. 2009;458(1):5–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-008-0595-1>
29. Vallon V, Sharma K. Sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2010;19(5):425–431. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e32833bec06>

30. Amatschek S, Haller M, Oberbauer R. Renal phosphate handling in human--what can we learn from hereditary hypophosphataemias? *European Journal of Clinical Investigation*. 2010;40(6):552–560. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02286.x>
31. Bachmann S, Schlichting U, Geist B, Mutig K, Petsch T, Basic D, et al. Kidney-Specific Inactivation of the Megalin Gene Impairs Trafficking of Renal Inorganic Sodium Phosphate Cotransporter (NaPi-IIa). *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(4):892–900. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000120389.09938.21>
32. van Guldener C, Stehouwer CDA. Homocysteine metabolism in renal disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003;41(11):1412–1417. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2003.217>
33. Teerlink T, Luo Z, Palm F, Wilcox CS. Cellular ADMA: regulation and action. *Pharmacological Research*. 2009;60(6):448–460. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2009.08.002>
34. Rabbani N, Sebekova K, Sebekova K, Jr., Heidland A, Thornalley PJ. Accumulation of free adduct glycation, oxidation, and nitration products follows acute loss of renal function. *Kidney International*. 2007;72(9):1113–1121. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002513>

Кутырина Ирина Михайловна	д.м.н., проф., в.н.с. отдела нефрологии НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
Руденко Татьяна Евгеньевна	к.м.н., с.н.с. отдела нефрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва E-mail: atatianaer@yandex.ru
Савельева Светлана Алексеевна	к.м.н., ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Швецов Михаил Юрьевич	к.м.н., в.н.с. отдела нефрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
Шестакова Марина Владимировна	член-корр. РАМН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва