

# Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые осложнения: фокус на центральное артериальное давление

И.Т.Муркмилов<sup>1</sup>, К.А.Айтбаев<sup>2</sup>, И.С.Сабиров<sup>3</sup>, В.В.Фомин<sup>4</sup>, Ф.А.Юсупов<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К.Ахунбаева. 720020, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92;

<sup>2</sup>Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, д. 3;

<sup>3</sup>Кыргызско-российский славянский университет им. Б.Н.Ельцина Министерства образования и науки Кыргызской Республики. 720000, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Киевская, д. 44;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>5</sup>Ошский государственный университет. 723500, Кыргызская Республика, Ош, ул. Ленина, д. 331

**Цель обзора** – представить данные литературы о роли центрального артериального давления и артериальной жесткости в прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений и почечной дисфункции у больных хронической болезнью почек.

**Основные положения.** В настоящем обзоре обсуждаются патогенетические вопросы повреждающего эффекта повышения центрального артериального давления и артериальной жесткости на сосудистую стенку, развития артериосклероза, атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки в сосудах почек. Все это является непосредственной причиной развития сердечно-сосудистых осложнений и при ренальной дисфункции при хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, клубочковая фильтрация, цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция.

✉murkamilov@mail.ru

**Для цитирования:** Муркмилов И.Т., Айтбаев К.А., Сабиров И.С. и др. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые осложнения: фокус на центральное артериальное давление. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 58–60.

## Chronic kidney disease and cardiovascular events: a focus on central blood pressure

[Review]

I.T.Murkamilov<sup>1</sup>, K.A.Aitbaev<sup>2</sup>, I.S.Sabirov<sup>3</sup>, V.V.Fomin<sup>4</sup>, F.A.Yusupov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kyrgyz State Medical Academy named after I.K.Akhunbaeva. 720020, Kyrgyzstan, Bishkek, ul. Akhunbaeva, d. 92;

<sup>2</sup>National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician Mirsaid Mirrahimov. 720040, Kyrgyzstan, Bishkek, ul. Togolok Moldo, d. 3;

<sup>3</sup>Kyrgyz Russian Slavic University. 720000, Kyrgyzstan, Bishkek, ul. Kievskaya, d. 44;

<sup>4</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

<sup>5</sup>State University of Osh city. 723500, Kyrgyzstan, Osh, ul. Lenina, d. 331

✉murkamilov@mail.ru

**For citation:** Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Sabirov I.S. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular events: a focus on central blood pressure. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 58–60.

### Abstract

The purpose of the review – to present the literature on the role of central arterial pressure (CAP) and arterial stiffness progression cardio-vascular complications (CVC) and renal dysfunction in patients with chronic kidney disease (CKD).

The main provisions. In this review we discuss the pathogenetic questions damaging effect of increasing CAP and arterial stiffness on the vascular wall, the development of arteriosclerosis, atherosclerosis and destabilization of atherosclerotic plaque in the blood vessels of the kidneys. All this is the direct cause of the CVC and renal dysfunction in CKD.

**Key words:** chronic kidney disease, glomerular filtration, cerebrovascular pathology, endothelial dysfunction.

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) как основная причина смерти пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), показывает ассоциацию ХБП с повышенным сердечно-сосудистым риском [1]. В этой связи, ранняя диагностика и профилактика сердечно-сосудистых нарушений при ХБП являются предметом интенсивного изучения у исследователей и клиницистов, так как показано, что коррекция кардиоваскулярных нарушений на начальной стадии ХБП заметно улучшает почечную функцию и одновременно сокращает риск смертности на этапе лечения гемодиализом [2, 3]. В этом направлении особый интерес вызывают исследования роли центрального артериального давления (ЦАД) и артериальной жесткости в прогрессировании ХБП. Таким образом, целью настоящего обзора явилось изучение роли ЦАД в прогрессировании ССО и почечной дисфункции у больных ХБП.

Важность такого, относительно нового маркера, как ЦАД, подчеркивалась неоднократно в последние годы: в 2013 г. – в рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [4], а в 2015 г. – в научных рекомендациях Американской ассоциации сердца для улучшения стандартизации сосудистых исследований по артериальной жесткости [5].

Таким образом, измерение ЦАД вызывает большой интерес в связи с тем, что оно может иметь иное значение для прогнозирования сердечно-сосудистых событий и наступления терминальной стадии почечной недостаточности, чем артериальное давление (АД), измеренное на руке [6–12].

Известно, что ЦАД, как правило, ниже, чем периферическое. Особенно выражена эта разница у людей молодой возрастной группы. С годами жизни эти показатели имеют тенденцию к выравниванию.

ЦАД – это давление в аорте и сонных артериях. В отличие от периферического АД, уровень центрального (аортального) давления модулируется эластическими характеристиками крупных артерий, а также структурно-функциональным состоянием артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла и, таким образом, по мнению некоторых авторов, ЦАД является более информативным показателем, отражающим состояние всего сердечно-сосудистого русла [13]. Форма пульсовой волны складывается из давления приходящей волны, создаваемой сокращением желудочков, и отраженной волны [14]. Ее следует анализировать на центральном уровне, т.е. в восходящей аорте, так как она отражает истинную нагрузку,

приходящуюся на сердце, головной мозг, почки и крупные артерии. Феномен отраженной волны можно количественно оценить с помощью индекса усиления, который рассчитывается как разница между 1 и 2-м систолическими пиками, выраженная в процентах к пульсовому давлению, лучше с поправкой на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Из-за различного наложения приходящей и отраженной волн давления в артериальном русле систолическое и пульсовое давление в аорте может отличаться от измеренного стандартным способом давления в плечевой артерии. В последние годы было разработано несколько методов измерения центрального систолического или пульсового давления по волне давления в плечевой артерии, включая метод аппланационной тонометрии и трансферной функции. Эти методы были критически проанализированы в согласительном экспертном документе [15]. Так, M.Safar и соавт. (2002 г.) показали, что у лиц с ХБП, находящихся на диализной терапии, отсутствие усиления центрального пульсового АД, является значимым предиктором смертности от всех причин [16].

Исследование Strong Heart Study подтверждает, что у пациентов с высоким риском ЦАД имеет преимущество над пульсовым давлением на плечевой артерии в качестве предиктора возникновения сердечно-сосудистых событий. Так, показатель ЦАД более 50 мм рт. ст. был независимым предиктором возникновения кардиоваскулярных событий [17]. Наконец, имеются данные о том, что снижение ЦАД, но не АД в плечевой артерии, ассоциируется с уменьшением массы гипертрофированного миокарда левого желудочка (ЛЖ) [18]. Следует отметить, что в данном наблюдательном исследовании были представлены пациенты с АГ и сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Кроме того, результаты этого исследования показали, что ЦАД сохраняло свое прогностическое значение после поправки на возраст, пол и другие общеизвестные факторы риска (1,11, 95% доверительный интервал – ДИ 1,02–1,20;  $p=0,013$ ). Примечательно, что вторым независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов оказался индекс аортальной жесткости (1,06, 95% ДИ 1,00–1,11;  $p=0,046$ ) [19].

Эпидемиологические исследования начала 2000-х гг. показали, что индекс центрального усиления и пульсовое давление, непосредственно измеренные путем тонометрии на сонной артерии, являются независимыми предикторами общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с тяжелой почечной дисфункцией [16]. Недавно опубликованный метаанализ подтвердил эти результаты для нескольких популяций больных. Однако в большинстве исследований добавленная прогностическая ценность ЦАД, по сравнению с АД в плечевой артерии, оказалась либо пограничной, либо статистически незначимой [20].

Инвазивные исследования продемонстрировали, что АД в аорте, но не по данным сфигмоманометрии, является предиктором ишемической болезни сердца (ИБС) [21, 22]. Также имеются данные и о том, что не периферическое, а именно центральное пульсовое АД является независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов у мужчин, страдающих ИБС [23]. Кроме того, получены данные о сходном циркадном ритме показателей ЦАД и ССО с пиками в ранние утренние часы и вечернее время [23]. Однако ряд вопросов, касающихся прогностического значения ЦАД, все еще остается открытым. Результаты исследования ANBP 2 (Australian National Blood Pressure study 2) не показали преимуществ показателей аппланационной тонометрии каротидных артерий по сравнению с пульсовым АД в плечевой артерии в отношении прогнозирования исходов у женщин [24]. В ряде исследований показано, что ЦАД является наиболее чувствительным индикатором повреждения органов-мишеней и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний не только у больных атеросклерозом [25], но и у здоровых лиц [26]. Так, по данным K.Wang и соавт. (2009 г.), у 1272 пациентов (с нормальным АД и ранее не лечившихся в связи с АГ) только показатель ЦАД являлся последовательным и независимым прогностическим факто-

ром кардиоваскулярной смертности после внесения поправок на различные традиционные факторы риска, включая массу миокарда ЛЖ и толщину комплекса интима–медиа сонных артерий [27].

Таким образом, в текущих рекомендациях, как и в предыдущих [28, 29], считается, что хотя измерение ЦАД и индекса усиления представляет большой интерес для развития механистических методов анализа в патофизиологии, фармакологии и терапии, прежде чем рекомендовать их рутинное клиническое применение, требуется дополнительное изучение. Именно ЦАД должно преодолевать ЛЖ для обеспечения физиологически необходимого притока крови к периферическим органам и тканям; выявлена прямая связь ЦАД с массой ЛЖ и состоянием его функции [30]. Центральное пульсовое АД (измеренное в каротидной артерии) является самостоятельным предиктором ремоделирования сосудов эластического типа, а увеличение диаметра сонной артерии и толщины ее интимо-медиаляльного слоя являются опутимыми маркерами сердечно-сосудистого риска [31]. Выявлена связь величины ЦАД в аорте со степенью гипертрофии сосудистой стенки и выраженностью атеросклероза в сонной артерии [32]. При этом ЦАД отражает нагрузку на ЛЖ и тесно коррелирует с индексом массы миокарда ЛЖ независимо от возраста и уровня среднего АД [33], а ЦАД в сонной артерии – с толщиной стенки ЛЖ [34]. Увеличение показателя ЦАД создает нагрузку на миокард ЛЖ и свидетельствует о существовании скрытой миокардиальной дисфункции.

Теперь необходимо вспомнить о том, что диастолическое давление в аорте определяет перфузию коронарных артерий. Таким образом, «ненужный» прирост давления в аорте во время сокращения ЛЖ приводит к его снижению в диастолу с неизбежным ухудшением кровоснабжения миокарда [7–9]. Это, в конечном итоге, может привести к развитию сердечной недостаточности, наслоение которой на ХБП служит дополнительным фактором снижения скорости клубочковой фильтрации.

В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) выявлено, что уровень ЦАД на фоне лечения связан с ЧСС: чем меньше была ЧСС, тем больше – величина ЦАД. Кроме того, уменьшение ЧСС на 10 уд/мин, согласно исследованию ASCOT, способствует повышению ЦАД на 3 мм рт. ст. [35]. Следовательно, чрезмерное снижение ЧСС при ХБП, особенно в ночное время, увеличивает ЦАД и ухудшает азотовыделительную функцию почек.

Немаловажным аспектом в изучении ЦАД является также формирование давления в сосудах системы ренального и мозгового кровообращения, так как почки и головной мозг, в отличие от других органов, имеют низкое системное сопротивление сосудов [36]. Пульсовая волна «проникает» намного глубже в систему микроциркуляции ренального и церебрального кровообращения.

Увеличение величины ЦАД является весомым фактором повреждающего действия пульсовой волны на сосудистую стенку, развития артериосклероза, атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки в сосудах почек и головного мозга. Все это является непосредственной причиной развития ССО и при ренальной дисфункции, что и определяет высокую смертность на этапе терапии гемодиализом. Кроме того, существует предположение о потенциальной связи новых показателей центральной гемодинамики с почечным кровотоком [37]. Таким образом, циркуляция в почечных клубочках находится под угрозой, когда приносящие артериолы не функционируют как защитный барьер. Как показано в ряде исследований *in vivo*, это оказывается наиболее актуальным для систолического АД, так как приносящие артериолы очень быстро отвечают сужением в ответ на повреждения, связанные с увеличением систолического АД [38–40]. При этом негативный ответ практически отсутствует, когда повышено только диастолическое АД [41]. Если учесть, что многие причины, приводящие к прогрессированию ХБП, такие как

СД и АГ, характеризуются необструктивным гиалинозом артериол и их расширением, то кажется вполне вероятным, что увеличение систолического АД приводит к увеличению скорости пульсовой волны, т.е. чем выше давление, тем больше жесткость артерий. Эта усиленная пульсация при «недостаточности» миогенных ответов сосудов передается в клубочек с каждым ударом сердца и с течением времени будет иметь негативные последствия для циркуляции крови в почечных клубочках [42].

#### Литература/References

- Colin D, Jonathan N, Richard P et al. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart* 2010; 96: 817–823. DOI: 10.1136/hrt.2009.184879.
- Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F et al. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18: (Suppl. 7): vii2–vii9. DOI: 10.1093/ndt/gfg1072.
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Евразийский журнал внутренней медицины. 2014; 4 (1): 202–57. / Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Natsional'nye rekomendatsii: Serdечно-sosudisty risk i khronicheskai bolezni' pochek: strategii kardio-nefroprotektcii. *Evrazijskii zhurnal vnutrennei meditsiny*. 2014; 4 (1): 202–57. [in Russian]
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
- Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2015; 66: 698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.
- Васюк Ю.А., Иванова С.В., Сумин А.Н. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 2: 20–9. DOI: http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. / Vasjuk Yu.A., Ivanova S.V., Sumin A.N. et al. Soglasovannoe mnenie rossijskikh ekspertov po otsenke arterial'noi zhestkosti v klinicheskoi praktike. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2016; 2: 20–9. DOI: http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. [in Russian]
- Долженко М.Н. Как снизить сердечно-сосудистый риск: роль центрального аортального давления или «голый король»? Лики Украины. *Medicine of Ukraine*. 2016; 9: (205): 4–6. / Dolzhenko M.N. Kak sniziti' serdечно-sosudisty risk: rol' tsentral'nogo aortal'nogo davleniia ili «golyi korol'»? *Liki Ukraini*. *Medicine of Ukraine*. 2016; 9: (205): 4–6. [in Russian]
- Конради А.О., Ротарь О.П., Малев Э.Г. и др. Динамика показателей сосудистой жесткости и центрального давления на фоне длительной антигипертензивной терапии. Артериальная гипертензия. 2011; 3: 20–9. / Konradi A.O., Rotar' O.P., Malev E.G. et al. Dinamika pokazatelei sosisodisty zhestkosti i tsentral'nogo davleniia na fone dlitel'noi antigipertenzivnoi terapii. *Arterial'naia gipertenzia*. 2011; 3: 20–9. [in Russian]
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Кобзев Р.Ю. Характеристики центральной пульсовой волны у молодых мужчин с разными фенотипами артериального давления. Кардиология. 2010; 2: 36–40. / Kobalava Zh.D., Kotovskaia Ju.V., Kobzev R.Yu. Kharakteristiki tsentral'noi pul'sovoi volny u molodykh muzhchin s raznymi fenotipami arterial'nogo davleniia. *Kardiologiya*. 2010; 2: 36–40. [in Russian]
- Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Центральное артериальное давление: необходимый показатель для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности антигипертензивной терапии? Кардиология. 2007; 9: 15–23. / Moiseev V.S., Kotovskaia Ju.V., Kobalava Zh.D. Tsentral'noe arterial'noe davlenie: neobkhodimyi pokazatel' dlia otsenki serdечно-sosudistogo riska i otsenki effektivnosti antigipertenzivnoi terapii? *Kardiologiya*. 2007; 9: 15–23. [in Russian]
- Чулков В.С., Верейна Н.К., Синицын С.П. и др. Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертензии. *Терапевт. арх.* 2014; 12: 15–9. / Chulkov V.S., Vereina N.K., Sinitsyn S.P. et al. Otsenka pokazatelei tsentral'nogo arterial'nogo davleniia i rigidnosti arterii u beremennykh s razlichnymi formami arterial'noi gipertenzii. *Terapevt. arkh.* 2014; 12: 15–9. [in Russian]
- Милиагин В.А. Центральное пульсовое давление – основная мишень при лечении артериальной гипертензии старшего возраста. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2014; 13 (3): 5–11. / Miliagin V.A. Tsentral'noe pul'sovoe davlenie – osnovnaia mishaen' pri lechenii arterial'noi gipertenzii starshogo vozrasta. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2014; 13 (3): 5–11. [in Russian]
- Chowienzyk P. Pulse wave analysis, What does the Numbers Mean? *Hypertension* 2011; 57: 1051–2. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171504.
- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and clinical principles. Fifth Edition. Oxford: Oxford University Press, 2005; p. 624.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
- Safar ME, Blacher J, Pannier B et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 3: 735–8. PMID:11897754.
- Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P et al. EXPLOR Trialist Group. Amlodipine valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipineatenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55: 1314–22. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999.
- London GM, Asmar RG, O'Rourke MF et al. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.039.

#### Заключение

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что результаты многочисленных исследований подтверждают тот факт, что уровень ЦАД является фактором, серьезно влияющим на прогноз у пациентов с ХБП, и служит весомым аргументом для включения этого показателя в число тестируемых параметров при поиске средств, оказывающих тормозящее влияние на ренальную дисфункцию, а также предупреждающих развитие сердечно-сосудистых катастроф.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Муркамилов Илхом Торобекович** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии общей практики с курсом семейной медицины КГМА им. И.К.Ахунбаева. E-mail: murkamilov.i@amru.ru

**Айтбаев Кубаныч Авенирович** – д-р мед. наук, проф. НИИ молекулярной биологии и медицины НЦ кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова

**Сабиров Ибрагим Сомижонович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №2 КРСУ им. Б.Н.Ельцина

**Фомин Виктор Викторович** – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Юсупов Фураад Абдулахатович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии и психиатрии медицинского факультета ОшГУ