

В синопсисе, опубликованном в октябре 2023 г. [Chiadi E. Ndumele, Ian J. Neeland, Katherine R. Tuttle, Sheryl L. Chow, Roy O. Mathew, Sadiya S. Khan, Josef Coresh, Carissa M. Baker-Smith, Mercedes R. Carnethon, Jean-Pierre Després, Jennifer E. Ho, Joshua J. Joseph, Walter N. Kernan, Amit Khera, Mikhail N. Kosiborod, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. 9 Oct. 2023. // Circulation.2023;148: 1636–1664. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186>]

авторы заявляют, что «сочетание метаболических факторов риска и хронической болезни почек в рамках сердечно-сосудисто-почечно-метаболического синдрома тесно связано с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов». По мнению авторов, существуют ограничения в данных, подтверждающих эффективную клиническую помощь при сердечно-сосудистых и почечно-метаболических синдромах, особенно с точки зрения профилактики в раннем возрасте, скрининга факторов риска, междисциплинарных моделей лечения, оптимальных стратегий поддержки изменения образа жизни и снижения веса, с ориентацией на новые кардиопротекторные и почечно-защитные методы лечения, ведение пациентов как с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с хроническими заболеваниями почек, а также учета влияния систематической оценки и воздействия на социальные детерминанты здоровья. В этом научном заявлении АНА используются взаимосвязи основных рекомендаций, а также обзор научной литературы, чтобы обобщить данные и фундаментальные пробелы, связанные с наукой, скринингом, профилактикой и лечением сердечно-сосудисто-почечного метаболического синдрома. Авторы отмечают, что ухудшение здоровья сердечно-сосудистой системы, почек и метаболические нарушения, является основным фактором, определяющим преждевременную заболеваемость и смертность. Следовательно, разработка комплексных стратегий по их улучшению на протяжении всей жизни является ключевым приоритетом клинической практики и общественного здравоохранения. Растущее число препаратов с полезными метаболическими эффектами, эффектами на почки, которые дополнительно улучшают исходы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), открывают перспективы для будущего лечения КПМ.

Синдром КПМ определяется как системное заболевание, характеризующееся патофизиологическими взаимодействиями между метаболическими факторами риска, ХБП и сердечно-сосудистой системой, приводящее к полиорганной дисфункции и высокому уровню неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Синдром КПМ включает как лиц с риском сердечно-сосудистых заболеваний из-за наличия метаболических факторов риска, ХБП или того и другого, так и

лиц с существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые потенциально связаны с метаболическими факторами риска или ХБП или осложняют их.

Синдром КПМ чаще всего возникает из-за избытка жировой ткани, дисфункции жировой ткани или того и другого. Множественные патологические процессы, связанные с дисфункцией жировой ткани, приводят к резистентности к инсулину и возможной гипергликемии.

Воспаление, окислительный стресс, инсулинорезистентность и сосудистая дисфункция выделены как центральные процессы, приводящие к развитию метаболических факторов риска, прогрессированию заболеваний почек, потенцированию сердечно-почечных взаимодействий и развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Метаболические факторы риска и хроническая болезнь почек дополнительно предрасполагают к сердечно-сосудистым заболеваниям несколькими прямыми и косвенными путями, в том числе потенцируемые MASLD - стеатотическим заболеванием печени, связанным с метаболической дисфункцией (Рис.1).

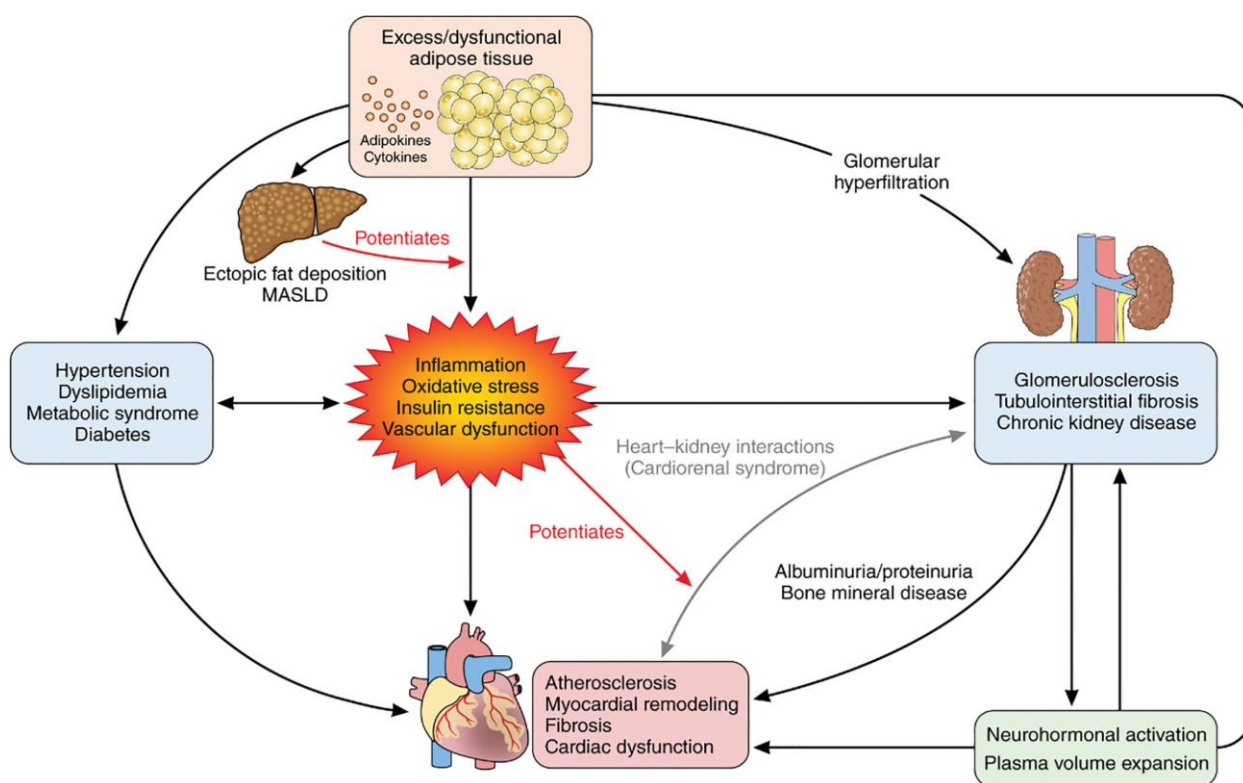


Рисунок 1. Синдром КПМ чаще всего возникает из-за избытка жировой ткани, дисфункции жировой ткани или того и другого. Множественные патологические процессы, связанные с дисфункцией жировой ткани, приводят к резистентности к инсулину и возможной гипергликемии. Развивается порочный круг развития атеросклероза, ремоделирования миокарда, фиброза, кардиальной дисфункции, васкулярной дисфункции, гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза, ХБП, за счет усиления воспаления, оксидативного стресса, дислипидемии, гипертонии,

резистентности к инсулину и диабету, каждый из которых вносит существенный вклад в развитие данных процессов.

Механизмы повреждения сосудов, сердца и почек, связанные с этими процессами, можно в общих чертах классифицировать как гемодинамические, метаболические, воспалительные и фиброзные. Гипергликемия вызывает клубочковую гиперфильтрацию и гипертензию — гемодинамические механизмы, которые, как уже давно признано, инициируют и усиливают повреждение почек. Наряду с ожирением и системной гипертензией, клубочковая гемодинамика и повреждение артерий вызываются явным стрессом и повреждением эндотелия, которые способствуют как атеросклерозу, так и гломерулосклерозу. Гипертония и ожирение также являются основными этиологическими факторами, лежащими в основе развития гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности (СН).

Гипергликемия при СД2 инициирует ряд внутриклеточных процессов, которые способствуют повреждению почек и сосудов посредством воспаления и фиброза. Измененный внутриклеточный метаболизм глюкозы генерирует конечные продукты гликирования, активные формы кислорода и активирует протеинкиназу C, а также преобразователь сигналов Янус-киназу и активатор путей транскрипции. Эти и различные связанные с ними внутриклеточные сигналы приводят к постоянному высвобождению провоспалительных медиаторов, профибротических факторов и рекрутированию иммунных клеток.

Прогрессирование метаболического синдрома (МС) к диабету 2 типа (СД2) является частым следствием дисфункции бета-клеток на фоне хронической инсулинорезистентности, что заметно увеличивает риск заболеваний сосудов и почек. Произошедшая гипергликемия приводит к длительному сохранению конечных продуктов гликирования и эпигенетическим модификациям, а также к последующей активации провоспалительных и профибротических генов. Следовательно, пути, первоначально активированные метаболическими нарушениями, могут стать самовоспроизводящимися.

Признаки ХБП, альбуминурии, низкой скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или того и другого связаны с прогрессирующим увеличением риска крупных атеросклеротических сосудистых событий и сердечно-сосудистых событий, а также смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, наиболее распространенными причинами смерти людей с диабетом и ХБП являются СН и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), и только $\approx 10\%$ пациентов с ХБП доживают до почечной недостаточности. ХБП и диабет с большей вероятностью спровоцируют заболевание периферических артерий ниже колена, реваскуляризацию которых часто труднее провести, и они связаны с большим количеством ишемических повреждений. ХБП также приводит к анемии и нарушениям

костного и минерального обмена, которые усугубляют сердечно-сосудистые заболевания. Снижение способности переносить кислород увеличивает потребность миокарда и может усугубить СН. И наоборот, сердечно-сосудистые заболевания, особенно СН, связаны с развитием ХБП. СН может снижать СКФ в результате нарушения сердечного выброса, высокого венозного давления, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы. Кроме того, ХБП и диабет с большей вероятностью провоцируют заболевание периферических артерий ниже колена, реваскуляризацию которых часто труднее провести, и они связаны с большим количеством ишемических повреждений. ХБП также приводит к анемии и нарушениям костного и минерального обмена, которые усугубляют сердечно-сосудистые заболевания. Снижение способности клетками крови переносить кислород увеличивает потребность миокарда и это может усугубить СН. И наоборот, сердечно-сосудистые заболевания, особенно СН, связаны с развитием ХБП.

В связи с изменением ситуации с атеросклерозом, которая распространилась на развивающиеся страны, на женщин и молодых людей, текущие пробелы в знаниях включают неполное понимание:

- гендерных различий в сердечно-сосудистых заболеваниях при синдроме КППМ;
- генетических основ заболевания, которые могут объяснять некоторые региональные различия и клиническое применение генетического тестирования;
- механизмов эндотелиальной дисфункции при синдроме КППМ (ускоряющейся при наличии ХБП) как раннего предвестника сердечно-сосудистых заболеваний и
- факторов риска на уровне окружающей среды и сообщества в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Авторы выделяют четыре стадии синдрома КППМ:

Стадия 0: На этом этапе факторы риска КППМ отсутствуют, и цель состоит в том, чтобы предотвратить синдром КППМ (особенно нездоровое увеличение веса) путем достижения и поддержания идеального здоровья на основе 8 рекомендаций АНА Life's Essential. Взрослые на этой стадии должны проходить обследование каждые 3–5 лет для оценки уровня липидов, артериального давления и уровня сахара в крови.

Стадия 1: на этой стадии присутствует избыточный вес, абдоминальное ожирение или дисфункция жировой ткани (клинически проявляющаяся в виде нарушения толерантности к глюкозе или предиабета) без других метаболических факторов риска или сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение включает в себя поддержку изменений в здоровом образе жизни (здоровое питание и регулярная физическая активность) с целью снижения веса как минимум на 5% и устранения непереносимости глюкозы, если это

необходимо. Рекомендуется проводить скрининг взрослых с КПМ 1 стадии каждые 2–3 года для оценки артериального давления, уровня триглицеридов, холестерина и сахара в крови.

ИМТ ≥ 25 кг/м² (или ≥ 23 кг/м² при азиатском происхождении). Окружность талии $\geq 88/102$ см у женщин/мужчин (или при азиатском происхождении, $\geq 80/90$ см у женщин/мужчин) и/или уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,5$ – $6,8$ ммоль/л или уровень HbA1c от 5,7% до 6,4%.

Стадия 2: лицо с метаболическими факторами риска (гипертриглицеридемия ($\geq 1,5$ ммоль/л), гипертония, метаболический синдром*, диабет) или ХБП с их ежегодным скринингом.

* наличие Метаболического Синдрома определяется если имеются ≥ 3 из следующих признаков: (1) Окружность талии $\geq 88/102$ см у женщин/мужчин (или при азиатском происхождении, $\geq 80/90$ см у женщин/мужчин). (2) ХЛ ЛВП $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин; (3) триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л; (4) повышенное артериальное давление (систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 80 мм рт.ст. и/или прием антигипертензивных препаратов); и (5) уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л. Лечение связано с улучшением контроля артериального давления, что заметно снижает риск неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от принимаемой дозы лекарств. Рекомендации поддерживают целевой уровень артериального давления $< 130/80$ мм рт.ст. для всех лиц с добавлением фармакологической терапии к изменению образа жизни, рекомендованному для людей с диабетом, ХБП, возрастом ≥ 65 лет или прогнозируемым 10-летним риском АССЗ $\geq 10\%$. Хотя диуретики тиазидного типа и блокаторы кальциевых каналов одинаково эффективны, ингибиторы АПФ/БРА должны быть приоритетными у пациентов с диабетом и альбуминурией или у пациентов с другими ХБП, учитывая их влияние на предотвращение ухудшения функции почек. У лиц с промежуточным и высоким риском атеросклеротического ССЗ (АССЗ), терапия статинами умеренно снижает уровень триглицеридов и снижает риск АССЗ. У лиц с умеренной гипертриглицеридемией ($1,5$ – $5,6$ ммоль/л), диабетом и сопутствующими факторами риска икозапент этил снижает риск сердечно-сосудистых событий.

При диабете и/или СН ингибиторы SGLT2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) снижают риск ухудшения функции почек и, вероятно, являются предпочтительными для пациентов с ХБП. Поскольку рекомендации Американской диабетической ассоциации поддерживают достижение уровня HbA1c $< 7\%$ при диабете, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1Ra) могут быть предпочтительными у пациентов с выраженной гипергликемией (HbA1c $\geq 9\%$) или при высоких дозах инсулина из-за более сильного воздействия на гликемию. GLP-1R агонисты (лираглутид,

смаглютид) могут быть предпочтительными для людей с тяжелым ожирением ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$), учитывая их мощное влияние на потерю веса. Использование ингибиторов АПФ/БРА при протеинурической стадии ХБП, независимо от статуса диабета, связано с замедлением прогрессирования заболевания почек и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Стадия 3: на этом этапе описываются лица с субклиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями с метаболическими факторами риска или заболеванием почек, или лица с высоким прогнозируемым риском сердечно-сосудистых заболеваний. Субклиническая СН, диагностируется по повышенным уровням сердечных биомаркеров ($\text{NT-proBNP} \geq 125 \text{ пг/мл}$, высокочувствительный тропонин Т $\geq 14 \text{ нг/л}$ для женщин и $\geq 22 \text{ нг/л}$ для мужчин, высокочувствительный тропонин I $\geq 10 \text{ нг/л}$ для женщин и $\geq 12 \text{ нг/л}$ для мужчин) или по эхокардиографическим параметрам, при этом их сочетание указывает на самый высокий риск СН. Отмечается высокий риск АССЗ в течении 10 лет и очень высокий риск ХБП 4-5 стадии. Цель состоит в том, чтобы активизировать усилия по предотвращению прогрессирования симптоматических сердечно-сосудистых заболеваний и почечной недостаточности. Это может включать увеличение или изменение приема лекарств, а также дополнительное внимание к изменению образа жизни. Измерение кальциевого индекса в коронарных артериях (САС) у некоторых взрослых лиц рекомендуется для оценки возможного сужения артерий, когда решения о лечении неясны.

Добавление терапии β -блокаторами к ингибиторам АПФ у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка связано с более низкими показателями комбинированного конечной точки в виде смерти или госпитализации по поводу СН. Ингибиторы SGLT2 снижают вероятность госпитализации с СН или смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у пациентов с диабетом. При этом, комбинированная терапия ингибиторами SGLT2 и GLP-1Ra может оказывать большее влияние на серьезные неблагоприятные сердечные события и проявления СН, чем один из препаратов в отдельности.

Стадия 4: Синдром КПМ 4 стадии подразделяется на две подкатегории: (4a) отсутствие почечной недостаточности и (4b) почечная недостаточность. Включает клинические сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инсульт, заболевание периферических артерий, фибрилляция предсердий) среди лиц с избыточным/дисфункциональным ожирением, другими метаболическими факторами риска или ХБП.

Целью лечения является индивидуализированное лечение сердечно-сосудистых заболеваний с учетом состояний синдрома КПМ. Лечение у пациентов с СН проводится с акцентом на 4 основных компонента терапии:

β -блокаторы, ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы SGLT2. Рекомендуются использование аспирина или ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов и высокоинтенсивных статинов у пациентов с АССЗ с дополнительной терапией, снижающей уровень ХЛ ЛНП, по мере необходимости, в зависимости от исходного уровня и целей снижения, также наличия сопутствующих признаков высокого риска. GLP-1Ra снижают риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у людей с диабетом и вызывают заметную потерю веса (на 12-18%).

Существует неоднородность скорости и степени прогрессирования на разных стадиях КПМ. Прогрессирование по стадиям КПМ связано с повышенным относительным и абсолютным риском сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточности и смертности. Такие факторы, как генетика, поведенческие факторы и факторы окружающей среды, могут в совокупности серьезно влиять на прогрессирование синдрома КПМ на всех его стадиях.

Арабидзе Г.Г.

д.м.н., профессор заведующий кафедрой

терапии и подростковой медицины

ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.