

# Преждевременный атеросклероз при хронической почечной недостаточности\*

Май Отс, Улле Пехтер

Отделы внутренней медицины и спортивной медицины и реабилитации, Тартуский университет, Эстония

## Premature atherosclerosis in chronic renal disease patients

Mai Ots, Ülle Pechter

*Ключевые слова: атеросклероз, гломерулосклероз, гиперлипидемия, гипертензия, статины, почечная недостаточность.*

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти больных, страдающих прогрессирующей почечной недостаточностью, а также получающих заместительную почечную терапию. Показано, что риск атеросклероза у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и специально у тех из них, кто получает заместительную терапию, в 10–20 раз выше, чем в общей популяции. Поэтому пациенты с ХПН должны рассматриваться как группа высочайшего риска сердечно-сосудистых осложнений, которая нуждается в осуществлении соответствующих профилактических мер. Помощь больным с ХПН должна начинаться не в ее терминальной стадии или, тем более, после начала диализной терапии, но на том этапе, когда прогрессирование заболевания почек только диагностировано и выявлена начальная ХПН. Оптимальное лечение на этой стадии предупреждает вредные уремические воздействия на метаболизм, функции и структуры организма. Важность превентивных мер именно в ранней стадии ХПН, когда они наиболее эффективны как с медицинской, так и с экономической и социальной точек зрения, подчеркивается в Рекомендациях Национального Почечного Фонда США (National Kidney Foundation Task Force recommendations). Одной из главных задач ведения больных на этом этапе является ослабление воздействия как традиционных, так и нетрадиционных, специально связанных с ХПН факторов риска атеросклероза [1, 2, 3].

### Факторы риска атеросклероза при хронических заболеваниях

Терминальная ХПН (тХПН) возникает чаще у пожилых лиц, и уже поэтому некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных аналогичны тем, которые играют роль в прогрессировании атеросклероза в общей популяции. Атеросклероз представляет собой многофакторное заболевание, традиционными факторами риска которого являются артериальная гипертензия, диабет, ожирение, гиперлипидемия, оксидантный стресс, курение и низкая физическая активность. Несомненно, что все эти факторы

играют важную роль в развитии атеросклероза и при хронических заболеваниях почек, причем в условиях ХПН некоторые из них могут достигать крайней степени выраженности, и уже это делает больных с ХПН группой высочайшего риска сердечно-сосудистых осложнений, что, в конечном счете, и сказывается на исходе болезни [4]. Этот вопрос был подробно рассмотрен в обзоре R.N. Foley и соавторов в 1998 г. [4].

Артериальная гипертензия и диабет являются серьезными факторами риска атеросклероза и общей летальности [5, 6]. Кроме того, артериальная гипертензия является значимым фактором риска гломерулосклероза разной этиологии [7, 8]. Заболевание почек, таким образом, может быть либо причиной, либо следствием артериальной гипертензии и атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. Как в общей популяции, так и среди больных с хроническими заболеваниями почек сердечно-сосудистая патология наблюдается чаще при наличии сахарного диабета. По данным трех больших регистров: США, Европейского и Австралии с Новой Зеландией – складывается впечатление, что диабетическая нефропатия во многих странах является главной причиной ХПН [9]. Артериальная гипертензия осложняет клиническое течение ХПН и, если она не лечится адекватно, может ускорять снижение функции почек [10, 11]. С другой стороны, артериальная гипертензия при хронических нефропатиях способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Сама по себе артериальная гипертензия при этом может быть обусловлена действием разных факторов. Они включают: 1) ретенцию натрия и воды; 2) стимуляцию системы ренин-ангиотензин-альдостерон; 3) повышение симпатической активности; 4) действие эндогенных дигиталис-подобных факторов; 5) действие факторов, происходящих из эндотелия; 6) введение эритропоэтина; 7) влияние уменьшения массы действующих нефронов; 8) эффект гиперпаратиреоза и кальцификации артерий; 9) поражение почечных сосудов; 10) ухудшение течения эссенциальной гипертензии [12].

У больных с ХПН чаще встречается также в сравнении с общей популяцией гиперлипидемия. Отсюда следует необходимость скрининга на гиперлипидемию в группе больных с ХПН. Атерогенные липопротеины

\* Печатается с разрешения автора, перевод Н.А. Томилиной.

признаются главными патогенетическими факторами атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы. В настоящее время предлагается регулярное мониторирование по крайней мере уровня триглицеридов, общего холестерина, а также холестерина липидов высокой и низкой плотности у предиализных больных и в условиях заместительной почечной терапии [13]. Другие традиционные факторы риска атеросклеротической кардиоваскулярной патологии имеют также несомненное значение при ХПН, однако роль таких воздействий, как ожирение, курение или низкая физическая активность, на ранних стадиях заболеваний почек изучена недостаточно [4, 14, 17].

Ряд факторов риска, значимо влияющих на прогрессирование атеросклероза, являются специфическими и обусловлены собственно ХПН. К их числу относятся такие метаболические и гемодинамические факторы, как прогрессирующая протеинурия, гипоальбуминемия, белково-энергетическая недостаточность, электролитный дисбаланс, увеличение внеклеточного объема, анемия, уремические токсины, гиперфосфатемия, гиперурикемия, высокий уровень фибриногена и гомоцистеина [18, 23]. Анемия при ХПН является одним из факторов, стимулирующих гипертрофию левого желудочка, и профилактика последней должна обязательно включать лечение анемии препаратами железа и эритропоэтина с целью обеспечения целевого уровня гемоглобина. Точно так же уже в начальной стадии ХПН возникает тенденция к гиперфосфатемии, в связи с чем часто уже до начала диализа необходимы как ограничение фосфатов в пище, так и лекарственное лечение вторичного гиперпаратиреоза [24, 25].

Недавно было показано, что независимым фактором риска кардиоваскулярной патологии как в общей популяции, так и при хронических заболеваниях почек является гипергомоцистеинемия. Комбинация высоких доз фолиевой кислоты, витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub> снижает уровень гомоцистеина на 25% и может способствовать его нормализации при ХПН. Однако пока не ясно, сопровождается ли этот эффект снижением риска сердечно-сосудистых осложнений [1, 20].

### Прогрессирование атеросклероза и гломерулосклероз

Как описано выше, различные факторы риска и патогенетические механизмы определяют преждевременное развитие атеросклероза при ХПН. При этом центральную роль среди них играют артериальная гипертензия, гуморальные факторы, гиперлипидемия с отложением липидов в сосудах и последующим развитием в них атеросклеротических изменений. Кардиоваскулярные факторы риска играют также важную роль в прогрессировании почечных заболеваний [26]. Более того, исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что атеросклероз и гломерулосклероз патобиологически представляют собой аналогичные процессы, для которых характерны некоторые общие биохимические гистологические изменения [27, 28]. К настоящему времени получены убедительные доказательства того, что атеросклероз должен рассматриваться как хроническое воспалительное заболевание, как, к примеру, и гломерулосклероз, цирроз, ревматоидный артрит и

легочный фиброз [26]. Гормональный, клеточный и молекулярный ответы на каждое конкретное повреждение ткани или органа зависят от структурных характеристик последних. Как для атеросклероза, так и для гломерулосклероза одинаково характерны повреждение и дисфункция эндотелия. При обоих патологических процессах пусковыми факторами могут быть часто при этом наблюдаемые гиперлипидемия и атерогенные липопротеины. Хотя гиперлипидемия более характерна для развивающегося атеросклероза [29], тем не менее в экспериментальных исследованиях было показано, что липидные нарушения сами по себе могут влиять на прогрессирование заболеваний почек, и окисление липидов усилено при гломерулярных заболеваниях как в эксперименте, так и у человека [30, 31]. Повышенное образование кислородных радикалов в нефроне ведет к перекисному окислению липидов в ткани почек. Показано, что антигиперлипидемическая терапия может быть с успехом применена с целью замедления прогрессирования заболеваний почек [32]. После трансплантации почки гиперлипидемия также представляет собой важный фактор риска кардиоваскулярной патологии, так что для профилактики последней и у этих больных необходим ее тщательный контроль. Парадокс успешной трансплантации и состоит именно в том, что реципиенты аллогенной почки умирают, скорее, от преждевременного развития сердечно-сосудистой патологии, нежели от ХПН [33]. Ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А (HMG-CoA) весьма эффективны для снижения холестерина липопротеидов низкой плотности и должны использоваться после трансплантации почки. Однако следует иметь в виду, что существуют некоторые различия между отдельными препаратами. В частности в плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что применение флувастатина в отличие от других ингибиторов HMG-CoA редуктазы не сопровождается учащением головных болей, появлением миалгий, бессонницы или нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта [34, 35, 36]. Дальнейшему изучению эффективности и безопасности флувастатина посвящены два международных многоцентровых рандомизированных исследования с двойным слепым контролем [33].

Центральное место в патогенезе атеросклероза занимает взаимодействие клеток крови и эндотелия с последующей аккумуляцией макрофагов, пролиферацией гладкомышечных клеток и усиленной продукцией коллагена [26]. Этот усиленный пролиферативный ответ, как полагают, обусловлен действием цитокинов, факторов роста и локальным повреждением экстрацеллюлярных матриксных протеинов (ЭМП). Подобные же клеточные и молекулярные факторы, как и последующая аккумуляция ЭМП, характерны для прогрессирования нефропатий [37]. Подобно атеросклерозу, фиброз почки как у человека, так и при экспериментальном гломерулонефрите и даже в классической модели гломерулосклероза, то есть в модели остаточной почки, включает компонент воспаления. Инфильтрация мононуклеарами клубочков и тубулоинтерстиция, усиленная продукция провоспалительных цитокинов и факторов роста играют важную роль в прогрессировании почечного поражения [38–41]. Процесс гломерулосклероза включает в себя экспансию мезангия с пролифера-

цией мезангиальных клеток, накопление в мезангии пенистых клеток, тканевой некроз и, в конечном счете, склероз. Таким образом, при обоих заболеваниях (как при атеросклерозе, так и при гломерулосклерозе) могут быть терапевтически эффективны вещества, которые препятствуют взаимодействию между различными типами клеток, такими, как эндотелий, макрофаги и тромбоциты, а также тормозят пролиферативный ответ сосудистых и мезангиальных клеток [26, 42].

В последние годы большое внимание уделяется хемокинам и факторам роста, к примеру: трансформирующему фактору роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) как ключевому фактору, индуцирующему образование ЭЦМ. В частности при экспериментальных заболеваниях почек было показано, что под влиянием TGF- $\beta$  в клубочках увеличивается содержание специфических матричных протеинов. Повышенная экспрессия TGF- $\beta$  и мессенджера РНК моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) была выявлена также на экспериментальной модели диабетической нефропатии [43]. Эта гиперэкспрессия тесно коррелировала с макрофагальной инфильтрацией и протеинурией [43]. Интересно, что и при атеросклеротических повреждениях принципиальные факторы, ассоциирующиеся с аккумуляцией макрофагов, также включают макрофагальный колоний-стимулирующий фактор MCP-1 [26].

### Рекомендации

Стратегия идентификации и ослабления влияния факторов риска коронарной патологии при ХПН должна быть нацелена на механизмы как традиционные, так и специфические, связанные с хроническим заболеванием почек. Артериальная гипертензия является главным фактором риска при всех вариантах атеросклеротических заболеваний. Частота артериальной гипертензии у больных с хроническими заболеваниями почек составляет 60–100%, так что большинство из них нуждается в гипотензивной терапии. К настоящему времени доказана эффективность ингибиторов ренин-ангиотензинной системы при лечении эссенциальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности [44, 45]. Исследования, выполненные как при экспериментальном диабете, так и в клинике диабетических и недиабетических заболеваний почек, продемонстрировали также, что прогрессирование нефропатий может тормозиться блокадой ренин-ангиотензинной системы, модулирующей действие гемодинамических и негемодинамических патогенетических механизмов прогрессирования гломерулосклероза [46–48]. Таким образом, ингибиторы ренин-ангиотензинной системы обладают вазо- и ренопротективным действием и, следовательно, показаны не только при лечении артериальной гипертензии, но и для предупреждения как сосудистой патологии, так и прогрессирования нефросклероза, причем не только при сахарном диабете, но и при других гломерулярных заболеваниях почек, в том числе и протекающих без системной артериальной гипертензии. При этом нам представляется, что мониторинг больных с ХПН будет оптимальным, если следовать клиническим рекомендациям, основанным на существующих доказательствах наиболее высокого уровня [24, 49]. В разных странах разработаны также

рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции. Кроме того, в настоящее время имеются публикации по проблеме сердечно-сосудистых заболеваний при ХПН [1], включающие в том числе и вопросы их специфической профилактики. В частности сообщение Национального Почечного Фонда США по поводу сердечно-сосудистой патологии при ХПН представляет собой первую попытку представить рекомендации по этой проблеме, основанные на доказательствах [2].

### Литература

1. *Levey AS, Beto JA, Coronado BE* et al. Controlling the Epidemic of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease: What Do We know? What Do We Need To Learn? Where Do We Go From Here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32; 5: 853–906.
2. *Eknoyan G*. On the epidemic of cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. A first step to improve the outcomes. *Am J Kidney Dis* 1998; 32; 5(S3): 1–4.
3. *Ismail N, Neyra R, Hakim R*. The medical and economical advantages of early referral of chronic renal failure patients to renal specialists. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13: 246–250.
4. *Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ*. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease *Am J Kidney Dis* 1998; 32; 5; Suppl 5: 112–119.
5. *Ross R*. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *New Engl J Med* 1986; 314: 488–500.
6. *O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ* et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997; 95: 1132–1137.
7. *Oldrizzi L, Rugiu C, De Biase V* et al. The Place of Hypertension among the Risk Factors for Renal Function in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 119–123.
8. *Klag MJ, Whelton PK, Randall BL* et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *New Engl J Med* 1996; 334: 13–18.
9. *Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R* et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia / New Zealand. Results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000; 35; 1: 157–165.
10. *Jobston CL, Millar JA, McGrath BP, Matthews PG*. Long-term effects of captopril (SQ14 225) on blood pressure and hormone levels in essential hypertension. *Lancet* 1979; 2: 493–496.
11. *Turini GA, Brunner HR, Gribic M, Waeber B, Gavras H*. Improvement of chronic congestive heart failure by oral captopril. *Lancet* 1979; 1213–1215.
12. *Mailloux LU, Haley WE*. Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998; 32; 5: 705–719.
13. *Kasiske BL*. Hyperlipidemia in Patients With Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32; 5; Suppl 5: 142–156.
14. *Orth SR, Ritz E, Schrier RW*. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997; 51: 1669–1677.
15. *Schmieder RE, Rockstroh JK*. Obesity and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 546–549.
16. *Ma KW, Greene EL, Raij L*. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 505–513.
17. *Beto JA, Bansal VK*. Interventions for Other Risk Factors: Tobacco Use, Physical Inactivity, Menopause, and Homocysteine. *Am J Kidney Dis* 1998; 32; 5; Suppl 5: 172–184.
18. *Bergstrom J, Lindholm B*. Malnutrition, Cardiac Disease, and Mortality. An Integrated Point of View. *Am J Kidney Dis* 1998; 32; 5: 834–841.
19. *Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulsen F* et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899–1911.
20. *Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW* et al. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617.
21. *Manns BJ, Burgess ED, Hymnman ME* et al. Hyperhomocyst(e)inemia and the Prevalence of Atherosclerotic Vascular Disease in Patients With End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32; 5: 669–677.
22. *Bostom AG, Sberin D, Verboef P* et al. Elevated fasting total

- plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1997; 17: 2554–2558.
23. *Puig J.G., Ruilope L.M.* Uric Acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(7): 869–872.
24. *Optimizing Anaemia Therapy in Chronic Renal Failure.* *Nephrol Dial Transplantation* 1999; 14: Suppl 2.
25. *Fournier A., Moriniere P., Ben Hamida F.* et al. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1992; 38: 50.
26. *Delmez JA., Slatopolsky E.* Hyperphosphatemia: Its Consequences and treatment in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 303.
27. *Ross R.* Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *New Engl J Med* 1999; 340; 2: 115–126.
28. *Keane WF., Kasiske BL., O'Donnell M.P.* Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis. *Am J Nephrol* 1988; 8: 261–271.
29. *Diamond JR.* Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int Suppl* 1991; 29–34.
30. *London G.M., Druke T.B.* Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678–1695.
31. *Schrier R.W., Shapiro J.L., Chan L., Harris D.C.H.* Increased Nephron-Oxygen Consumption: Potential Role in Progression of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 176–182.
32. *Turi S., Nemeth I., Törkos A., Saghy L., Varga I., Matkovics B., Nagy J.* Oxidative stress and antioxidant defense mechanism in glomerular diseases. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 161–168.
33. *Jardine A., Holdaas H.* Fluvastatin in combination with cyclosporin in renal transplant recipients: a review of clinical and safety experience. *J Clin Pharm Therapeutics* 1999; 29.
34. *Goldberg R., Roth D.* Evaluation of Fluvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients taking Cyclosporine. *Transplantation* 1996; 62: 1559–1564.
35. *Langtry H.D., Markham A.* Fluvastatin. A review of its use in lipid disorders. *Drugs* 1999; 57(4): 583–606.
36. *Bradford R.H., Shear C.L., Chremos A.N.* et al. Expanded clinical evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. *Arch Intern Med* 1991; 151: 43.
37. *Massy ZA., Ma J.Z., Louis TA., Kasiske BL.* Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1995; 48(1): 188–198.
38. *Remuzzi G., Ruggenti P., Benigni A.* Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2–15.
39. *Noronba IL., Niemir Z., Stein H., Waldherr R.* Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 775–786.
40. *Schiller B., Moran J.* Focal glomerulosclerosis in the remnant kidney model – an inflammatory disease mediated by cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 430–437.
41. *Kliem V., Johnson R.J., Alpers C.E., Yoshimura A., Couser W.G., Koch K.M., Floege J.* Mechanisms involved in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis in 5/6-nephrectomized rats. *Kidney Int* 1996; 49: 666–678.
42. *Isaka Y., Brees D.K., Ikegaya K., Kaneda Y., Imai E., Noble N.A., Border W.A.* Gene Therapy by skeletal muscle expression of decorin prevents fibrotic disease in rat kidney. *Nat Med* 1996; 2(4): 418–423.
43. *Kato S., Luyckx VA., Ots M., Lee K.-W., Ziai F., Troy J.L., Brenner B.M., Mackenzie H.S.* Renin-angiotensin system blockade lowers MCP-1 expression in diabetic rats. *Kidney Int* 1999; 56: 1037–1048.
44. *Jobston C.L., Millar J.A., Mc Grath B.P., Matthews P.G.* Long-term effects of captopril (SQ14 225) on blood pressure and hormone levels in essential hypertension. *Lancet* 1979; 2: 493–496.
45. *Turini G.A., Brunner H.R., Gribic M., Waeber B., Gavras H.* Improvement of chronic congestive heart failure by oral captopril. *Lancet* 1979; 1213–1215.
46. *Anderson S., Meyer T.W., Rennke H.G., Brenner B.M.* Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *Journal of Clinical Investigation* 1985; 76: 612–619.
47. *Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Robde R.D.* The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *New Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462.
48. *Maschio G., Albert D., Janin G., Locatelli F., Mann J.F., Motolese M., Ponticelli C., Ritz E., Zucchelli P.* Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *New Engl J Med* 1996; 334: 939–945.
49. *NKF-DOQI Work Group.* NKF-DOQI clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis* 1997; 30; Suppl. 3.