

Нарушения липидного обмена у пациентов с хронической почечной недостаточностью

Назаров А. В. – д.м.н., профессор, заведующий Центром Болезней почек и Диализа ГКБ № 40, г. Екатеринбург; **Жданова Т. В.** – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; **Уразлина С. Е.** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; **Истомина А.С.** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease

Urazlina S.E., Zhdanova T. V., Nazarov A. V., Istomina A. S.

Резюме

Сердечно-сосудистые осложнения, развивающиеся при ХПН в более раннем возрасте по сравнению с общей популяцией, являются одной из основных причин заболеваемости и смертности у больных с терминальной ХПН. Из традиционных факторов риска сердечно-сосудистой патологии дислипидемия играет одну из ведущих ролей в развитии атеросклеротических изменений, но при ХПН она имеет свои особенности. Прослежены изменения в липидном спектре при тХПН, в зависимости от вида заместительной почечной терапии. Своевременное выявление дислипидемии и проведение мероприятий, направленных на ее коррекцию могут привести к уменьшению смертности от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с тХПН.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, дислипидемия, атеросклероз, сердечно-сосудистая патология

Summary

Cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease (CKD) are observed earlier in comparison with the general population. Cardiovascular pathology is one of principal causes of morbidity and mortality in patients with CKD. Dyslipidemia is one of the traditional risk factors of cardiovascular pathology in patients with CKD. It plays the main role in the atherosclerosis pathogens. Despite this, dyslipidemia in patients with CKD has peculiarities. Changes in lipid spectrum are observed in patients with CKD, depending on the kind of replaceable kidney. Early dyslipidemia diagnostic and it's correction can reduce cardiovascular mortality rate in patients with CKD.

Key words: chronic kidney disease, dyslipidemia, atherosclerosis, cardiovascular pathology

Введение. Роль дислипидемии в развитии атеросклеротических изменений

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из главных причин смертности во всем мире. Как известно, к основным модифицируемым факторам риска развития ССЗ относятся гиподинамия, ожирение, нарушения липидного обмена, артериальная гипертензия, курение. Нарушение липидного обмена – один из главных факторов риска развития атеросклероза и осложнений, патогенетически связанных с ним [1,2,3]. Дислипидемия выявляется у более 70% пациентов при раннем развитии ишемической болезни сердца (ИБС) [4].

Липиды представлены тремя классами жиров: холестерин (ХС) и его эфиры, триглицериды (ТГ), фосфоли-

пиды (ФЛ). Молекулы всех липидов входят в состав липопротеиновых частиц (липопротеинов), являющихся их основной транспортной формой. Все липопротеины имеют сходное строение и состоят из гидрофобного ядра, содержащего эфиры ХС, ТГ, и гидрофильной оболочки. Она содержит неэстерифицированный ХС, ФЛ и апопротеины. Апопротеины (апо) – специфические белки липопротеинов, определяющие их функциональные свойства, служащие коферментами в процессах липидного обмена и участвующие в связывании липопротеинов с рецепторами, находящимися на поверхности клеток. На сегодняшний день выделено пять основных групп апопротеинов (с апоА до апоЕ).

С учетом плотности, липидного состава ядра и комбинации апопротеинов оболочки, все липопротеины делят на хиломикроны (ХМ), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и липопротеин(а) (Лп(а)) [5,6].

Считается, что высокий уровень ЛПНП и низкий уровень ЛПВП – важные факторы риска развития атеро-

Ответственный за ведение переписки -
Уразлина Светлана Евгеньевна, Уральская
620219 г.Екатеринбург, ул.Репина,3.
Тел. (343) 266-96-89.

склероза [7,8] и риска сердечно-сосудистой смертности [9,10], а уровень Лп(а) является независимым маркером атеросклероза и коррелирует со степенью поражения коронарных и каротидных артерий в общей популяции [5]. Данные же о роли гипертриглицеридемии как фактора риска ССЗ неоднозначны [10,11].

Дислипидемия при хронической почечной недостаточности

Сердечно-сосудистая патология является основной причиной смертности среди пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Ее уровень в 15-50 раз выше, чем в общей популяции [12,13]. Чаше всего развиваются ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, желудочковые аритмии, артериальная гипертензия [14-17]. Так смертность по причине кардиоваскулярной патологии у гемодиализных больных выше в 8,8 раз, в сравнении с общей популяцией [18].

Как известно, в основе развития ИБС лежит атеросклероз коронарных сосудов, но при ХПН этот процесс наблюдается уже в молодом возрасте [19,20].

В настоящее время большее внимание уделяется не изолированному повышению уровня ХС, а дислипидемии и соответствующим уровням атерогенности. Дислипидемии при ХПН встречается чаще, чем в общей популяции [26]. Им свойственно развитие гипертриглицеридемии с одновременным увеличением ЛПНП, в то время как ЛПВП остаются низкими, а уровень ХС в плазме крови обычно остается нормальным [27]. Так от 40 до 50% пациентов с терминальной ХПН (тХПН) имеют уровень ТГ более 2,26 ммоль/л, у 10 – 45 % уровень ЛПНП больше 3,4 ммоль/л [28]. Доказано, что при уремии увеличивается и уровень Лп(а) в 2 – 3 раза [29,30].

Кроме того, отличительной чертой дислипидемии при ХПН является нарушение метаболизма липопротеинов и в большей степени аполипопротеинов. Вероятнее всего это вызвано уменьшением активности периферической липопротеинлипазы (ЛПЛ), печеночной липазы, лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ). Но до конца механизма снижения активности ЛПЛ не ясен [5,31]. Не исключается влияние на активность ЛПЛ паратиреоидного гормона. В исследовании Nishizawa Y. et al. показана взаимосвязь гипертриглицеридемии и вторичного гиперпаратиреоза [32]. Экспериментально на животных с ХПН после паратиреоидэктомии получена нормализация уровня ТГ плазмы, что может свидетельствовать о повышении активности печеночной липазы [33]. Увеличение концентрации атерогенных аполипопротеинов, в частности апоС-III, при ХПН может быть связано и с развитием нарушения метаболизма инсулина. АпоС-III запускает каскад провоспалительных реакций, которые, в конечном счете, могут привести к эндотелиальной дисфункции [34].

За последние годы представления о характере дислипидемии при ХПН и ее связи с ССЗ значительно расширились, но до конца риск кардиоваскулярных осложнений, связанных с конкретным уровнем липидов крови у диализных больных не изучен.

Особенности дислипидемии в зависимости от вида заместительной почечной терапии

Для липидного спектра пациентов с тХПН, получающих в качестве заместительной почечной терапии гемодиализ (ГД), характерным является наличие гипертриглицеридемии и снижение уровня ЛПВП [35,36]. Как правило, содержание ЛПОНП повышено на фоне нормального, или сниженного уровня общего ХС. Первопричиной гипертриглицеридемии, вероятнее всего, является дефицит ЛПЛ и печеночной липазы, что ведет к снижению липолиза ЛПОНП, богатых ТГ [31,37,38]. Причины, вызывающие снижение активности ЛПЛ до конца не выяснены [31]. Возможно, это связано с циркулирующими в крови так называемыми ингибитором ЛПЛ. В пользу этой теории свидетельствует улучшение после высокопоточного ГД в ряде исследований липидного профиля в сторону уменьшения уровня ТГ и ЛПОНП [39,40,41].

Такой традиционный фактор риска кардиоваскулярной патологии как повышение уровня ХС в общей популяции коррелирует с ростом смертности. У пациентов же, получающих ГД, выявлено увеличение смертности, связанной со снижением уровня ХС. Так риск смерти увеличивался в 4,3 раза при уровне ХС менее 3,6 ммоль/л, в сравнении с пациентами, имеющими ХС в пределах 5,2 – 6,5 ммоль/л [23,24,42]. В последующем этот феномен был назван «обратной эпидемиологией».

При постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) дислипидемия характеризуется повышением уровня ХС, ЛПНП, апоВ, более выраженной гипертриглицеридемией в сравнении с липидным спектром пациентов, получающих ГД. Так около 74% пациентов на ПАПД имеют гиперхолестеринемию, а 51% гипертриглицеридемию [43]. Постоянная абсорбция глюкозы из перитонеального раствора приводит к увеличению секреции инсулина на фоне характерной для ХПН инсулинорезистентности. Развивающаяся гиперинсулинемия способствует процессам липогенеза, в частности стимулируя дополнительно синтез ТГ печенью [44]. Патогенез повышения уровня ЛПНП при до конца остается не ясен. Кроме того, на фоне ПАПД отмечается ухудшение липидного профиля: снижается уровень апоА-I, обладающего антиатерогенными свойствами, и увеличивается атерогенный апоВ [45].

Таким образом, если сравнивать дислипидемию при заместительной почечной терапии ПАПД и ГД, то в условиях ПАПД риск развития атеросклеротических изменений гораздо выше и это необходимо учитывать при выборе метода лечения тХПН [46-48].

Даже после успешной пересадки почки, дислипидемия остается значимой проблемой. У реципиентов почечного трансплантата также встречается гиперлипидемия, имеющая свои особенности. Как правило, у них наблюдается повышение уровня ХС, ЛПНП и ЛПОНП. Через 1 год после трансплантации 80 – 90% реципиентов имеют уровень ХС >5,2 ммоль/л, у 90 – 97 % ЛПНП >2,6 ммоль/л, а уровень ТГ в среднем составляет 1,8 – 2,26 ммоль/л [49,50,51].

Кроме того, большое влияние на развитие дислипидемии после трансплантации почки оказывает комбинированная иммуносупрессивная терапия. Глюкокортикоиды способствуют дислипидемии, изменяя метаболизм липопротеинов. Этот эффект хорошо известен: повышение уровня ХС происходит опосредованно, за счет создаваемой гиперинсулинемии и, как следствие, стимуляции синтеза печенью ЛПОНП в результате повышения уровней ХС и ТГ [52]. В ряде исследований продемонстрировано снижение ХС и ТГ при снижении дозы и отмене глюкокортикоидов [53,54,55].

По данным многоцентрового исследования при изучении влияния на липидный спектр, выявлено преимущество такролимуса перед циклоспорином у реципиентов почечного трансплантата. На фоне лечения такролимусом, в отличие от циклоспорина отмечено значимое снижение ЛПНП и ТГ [56]. Механизмы неблагоприятного действия на липидный спектр циклоспорина и сиролимуса до конца не изучены.

Выводы

Сердечно-сосудистая патология у больных с ХПН встречается чаще и, что особенно характерно, в более молодом возрасте в сравнении с общей популяцией. Среди факторов, приводящих к развитию атеросклероза и кардиоваскулярных осложнений, у данной группы пациентов, как и в общей популяции, ведущую роль играет наличие дислипидемии. Каждый вид заместительной почечной терапии сопровождается дислипидемией, имеющей свои особенности и свою степень атерогенности. На сегодняшний день нет единого подхода к терапии дислипидемий у пациентов с тХПН.

Постоянный контроль показателей липидного профиля: ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ (а в идеале и определение апоА-I, апоВ, Лп(а)) – позволит правильно и своевременно оценить риск кардиоваскулярных осложнений и провести мероприятия, направленные на их коррекцию, что в свою очередь приведет к уменьшению смертности пациентов с ХПН, от кардиоваскулярных осложнений. ■

Литература:

1. Ремезова О.В. Современные данные о патогенезе атеросклероза, его профилактике и лечении. Сообщение 1. Роль липопротеидов и их модификаций в атерогенезе. Эфферентная терапия 1998; 4 (3): 3-8.
2. Ремезова О.В. Современные данные о патогенезе атеросклероза, его профилактике и лечении. Сообщение 2. Метаболические и другие нарушения артериальной стенки и печени, способствующие развитию атеросклероза. Эфферентная терапия 1998; 4 (4): 15-20.
3. Assmann G. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. Am. J. Cardiol. 1992; 70(7): 733-7.
4. Genest, J.J., Martin-Munley, S.S., McNamara, J.R., et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992; 85:2025.
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6) Приложение 3
6. Rosenson R.S., Freeman M.W., Saperia G.M. Lipoprotein classification; metabolism; and role in atherosclerosis. UpToDate. 2010; version 18.2
7. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA 1993; 269(23):3015-23.
8. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106(25): 3143-421
9. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. JAMA 1986; 256: 2835-8.
10. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. Am J Med 1997; 62: 707-14.
11. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol levels: a meta-analysis of population based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213-19.
12. Collins A.J. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. Am. J. Med. Sci. 2003; 325 (4): 163-7.
13. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to know? Where do we go from here? [Special report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease]. Am. J. Kidney Dis. 1998; 32 (5) [Suppl. 3]: 1-199.
14. Levey A.S., Eknayan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14(4): 828 - 33.
15. Ritz E., Deppisch R., Stier E., Hansch G. Atherogenesis and cardiac death: are they related to dialysis procedure and biocompatibility? Nephrol. Dial. Transplant. 1994; 9 [Suppl.2]: 165 - 72.
16. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J. Am. Soc. Nephrol. 1998; 9 (12) [Suppl.]: 16-23.
17. London G.M. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. Semin Dial. 2003; 16 (2): 85-94.
18. Jager D.J., Grootendorst D.C., Jager K.J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. JAMA. 2009; 302 (16): 1782-9.
19. Oh J., Wunsch R., Turzer M., Bahner M., Raggi P., Querfeld U., Mehls O., Schaefer F. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. Circulation 2002; 106(1): 100-5
20. Strong J.P., Malcom G.T., McMahan C.A., Tracy R.E., Newman W.P., Herderick E.E., Cornhill J.F. Prevalence and extent of atherosclerosis in

- adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281 (8): 727-735.
21. Kalantar-Zadeh K., Blok G., Horwich T., Fonarow G.C. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(8): 1439-44.
22. Chazot C., Gassia J.P., Di Benedetto A., Cesare S., Ponce P., Marcelli D. Is there any survival advantage of obesity in Southern European hemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(9): 2871-6.
23. Iseki K., Yamazato M., Tozawa M., Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(5):1887-93.
24. Nishizawa Y., Shoji T., Ishimura E et al. Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia? *Am J Kidney Dis* 2001;38(4 Suppl 1):S4-S7.
25. Weiner, D.E., Sarnak, M.J. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 1045
26. Harris K., Thomas M., Short C., Moore R. Assessment of the efficiency of treatment of dyslipidemia in renal outpatients. *J Nephrol* 2002;15(3): 263-9
27. Longenecker JC., Coresh J., Powe NR et al. Traditional Cardiovascular Disease Risk Factors in Dialysis Patients Compared with the General Population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(7): 1918-27
28. Rose B. D., Appe G.B., Curhan G.C., Sheridan A.M. Hyperlipidemia in chronic kidney disease. UpToDate. 2009; version 17.3
29. Gruber K.K., Hoffner S.M., Tuttle K.R. Increased Lp(a) concentrations in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 333
30. Anwar N., Bhatnagar D., Short C.D., Mackness M.I., Durrington P.N., Prais H., et al. Serum lipoprotein(a) concentrations in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant* 1993; 8(1): 71-4.
31. Attman P., Samuelsson O., and Alaupovic P. Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 573-92
32. Nishizawa Y., Miki T., Okui Y., Matsushita Y., Inoue T., Morii H. Deranged metabolism of lipids in patients with chronic renal failure: possible role of secondary hyperparathyroidism. *Jpn J Med* 1986; 25(1): 40-5
33. Akmal M., Kasim S.E., Soliman A.R., Massry S.G. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 38:54-8
34. Attman P., Samuelsson O. Dyslipidemia of kidney disease. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20(4): 293-9.
35. Pedro-Botet J., Sentá M., Rubiñs-Prat J., Pelegrín A., Romero R. When to treat dyslipidaemia of patients with chronic renal failure on haemodialysis? A need to define specific guidelines. *Nephrol. Dial. Transplant* (1996) 11(2): 308-31
36. Joven J., Vilella E., Ahmad S., Cheung M.C., Brunzell J.D. Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993;43(2): 410-8.
37. Senti, M., Romero, R., Pedro-Botet, J., et al. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 41: 1394.
38. Arnadottir, M., Thyssell, H., Dallongeville, J., et al. Evidence that reduced lipoprotein lipase activity is not a primary pathogenetic factor for hypertriglyceridemia in renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 779.
39. Seres, D.S., Strain, G.W., Hashim, S.A., et al. Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1409
40. Blankestijn, P.J., Vos, P.F., Rabelink, T.J., et al. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1703
41. Wanner, C., Bahner, U., Mattern, R., et al. Effect of dialysis flux and membrane material on dyslipidaemia and inflammation in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2570.
42. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15(5): 458-62
43. O'Neal D., Lee P., Murthy B., Best J. Low-density lipoprotein particle size distribution in end-stage renal disease treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (1): 84-91.
44. Lindholm B and Norbeck H.E. Serum lipids and lipoproteins during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acta Med Scand* 1986; 220:143-51.
45. Ермоленко В.М., Яровая Г.А., Щутов Е.В., Грабская Е.С. Дислипидемия у больных с терминальной уремией на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД). *Нефрология и диализ* 2002; 2(4): 226-31
46. Piescu E.A., Marcovina S.M., Morton A.R. et al. Apolipoprotein(a) phenotype and lipoprotein(a) level predict peritoneal dialysis patient mortality. *Perit Dial Int* 2002; 22: 492-9
47. Prichard S. Major and minor risk factors for cardiovascular disease in problems in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 133-7
48. Siamopoulos K.C., Elisaf M. Is CAPD atherogenic? *Perit Dial Int* 1997; 17: 227-31
49. Gonyea, J.E., Anderson, C.F. Weight change and serum lipoproteins in recipients of renal allografts. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 653.
50. Moore, R., Thomas, D., Morgan, E., et al. Abnormal lipid and lipoprotein profiles following renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1060.
51. Kasiske, B., Cosio, F.G., Beto, J., et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004; 4 Suppl 7:13.
52. Berg, A.L., Nilsson-Ehle, P. ACTHlowers serum lipids in steroid-treated hyperlipemic patients with kidney disease. *Kidney Int* 1996; 50: 538.
53. Vincenti, F., Schena, F.P., Paraskevas, S., et al. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 307.
54. Vanrenterghem, Y., et al. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2000; 70: 1352.
55. Ahsan, N., et al. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil-a prospective randomized study. *Steroid Withdrawal Study Group. Transplantation* 1999; 68: 1865.
56. Artz M.A., et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1880