

Е.В. Деева, А.П. Биляс,  
Г.А. Очеретяный

Житомирская областная  
клиническая больница  
им. А.Ф. Гербачевского

## ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

### Резюме

В статье проанализировано взаимовлияние хронической болезни почек (ХБП) и состояние сердечно-сосудистой системы. ХБП можно рассматривать в качестве самостоятельного фактора риска, который ускоряет процессы сердечно-сосудистого заболевания, способствуя развитию инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений. Процесс повреждения сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП начинается рано, задолго до достижения ими конечной стадии заболевания. Критической точкой является величина СКФ, соответствующая примерно 45 мл/мин, ниже которой начинается нарастающее увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, достигающее максимума у больных с терминальной почечной недостаточностью.

### Ключевые слова

Хроническая болезнь почек, нейрогуморальный дисбаланс, асимметричный диметиларгинин, гомоцистеин, анемия.

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП). Анализ причин смертности пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний более чем в 4,0 раза превышает число случаев смерти от всех болезней почек, включая терминальную почечную недостаточность. Хорошо известно также, что сердечно-сосудистая смертность больных, находящихся на гемодиализе, примерно в 10-20 раз выше, чем в соответствующих возрастных категориях людей, и составляет в среднем не менее 41,0% всех причин смерти пациентов с конечной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН). Сейчас стало очевидным, что даже легкая дисфункция почек у больных с ранними стадиями ХБП способна увеличивать риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений, заметно ухудшая качество и прогноз жизни таких пациентов.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ускоренного прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП, во многом остаются неясными, несмотря на разработку некоторых аспектов этой проблемы, особенно у больных с конечной стадией заболевания. Выяснение этих механизмов имеет существенное значение для разработки новых

подходов к современной нефрологии, важной задачей которой остается улучшение прогноза, повышение качества жизни и снижение смертности нефрологических больных от сердечно-сосудистых осложнений.

**ХБП и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний.** В развитии сердечно-сосудистых заболеваний играют роль факторы риска к основным заболеваниям (артериальная гипертензия, ИБС). Одним из его главных механизмов является нейрогуморальный дисбаланс, который проявляется в избыточной активности симпатико-адреналовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и других сосудосуживающих нейрогуморальных систем, вызывающих пролиферацию клеток и ремоделирование сердца, сосудов и почек.

Исследование амбулаторных больных с ХБП, разделенных по величине исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на группы, соответствующие основным стадиям заболевания, показало, что количество больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, начиная с СКФ ниже 60 мл/мин, быстро нарастает, достигая максимума у пациентов с IV-V стадиями ХБП. Особенно это касается артериальной гипертензии, частота выявления которой увеличивается до 50% в группе больных с терминальной почечной недостаточностью, несмотря на их относительно молодой возраст.

© Е.В. Деева, А.П. Биляс, Г.А. Очеретяный

Частота выявления заболеваний ССС нарастает по мере усугубления нарушения функции почек, увеличиваясь соответственно в III и IV стадиях ХБП. В среднем в этой группе пациентов снижение СКФ на каждые 10 мл/мин сопровождалось повышением риска развития инфаркта миокарда на 30%.

Наличие ХБП оказывает неблагоприятное влияние и у больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, особенно у больных с длительным анамнезом артериальной гипертензии, имевших один или несколько факторов риска развития ИБС. Для сравнения больные были разделены на группы с исходными уровнями СКФ: более 90 мл/мин, 60-89 мл/мин и менее 60 мл/мин, включавшей лиц с III-IV стадиями ХБП. Спустя 3 года наблюдения установлено, что у пациентов с умеренной и значительной степенью снижения СКФ чаще развивается ИБС (15,0%), чем терминальная почечная недостаточность (6,0%), а риск развития коронарного атеросклероза на 32% выше, чем у больных с начальной стадией заболевания почек. Показано также, что прогрессирование ХБП у лиц с клинически тяжелой ИБС способствует ухудшению профиля сердечно-сосудистых рисков: увеличению количества неблагоприятных факторов, более быстрому развитию ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений. У таких больных значительно чаще встречается артериальная гипертензия, частота выявления которой в конечной стадии заболевания достигает 97% случаев. Снижение величины СКФ в этой группе пациентов на каждые 10 мл/мин, начиная с III стадии ХБП, вызывает достоверный прирост общей смертности в среднем на 10%. Подобная закономерность сохраняется и у больных с тяжелыми ишемическими заболеваниями периферических сосудов конечностей, имеющих одновременно ХПН разной степени тяжести. Спустя 1 год смертность у таких лиц с СКФ более 60 мл/мин достигает 17%, среди пациентов, имеющих СКФ 30-59 мл/мин, этот показатель составляет уже 27%, а у диализных больных с СКФ менее 30 мл/мин он возрастает до 44%. Риск смерти у пациентов с III и IV стадиями ХБП превышает аналогичный показатель для больных с СКФ более 60 мл/мин.

Таким образом, имеются достаточные основания рассматривать ХБП как самостоятельный фактор риска, который ускоряет процессы сердечно-сосудистого заболевания, способствуя развитию инфаркта миокарда, ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений. Процесс повреждения сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП начинается очень рано, задолго до достижения ими конечной стадии заболевания. Критической точкой является величина СКФ, соответ-

ствующая примерно 45 мл/мин, ниже которой начинается нарастающее увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, достигающее максимума у больных с терминальной почечной недостаточностью.

**Патологические процессы, участвующие в повреждении сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП.** Дисфункция почек у больных с ХБП ведет к прогрессированию в сердечно-сосудистой системе двух разных, но взаимосвязанных патологических процессов — атеросклеротическому и артериосклеротическому изменению артериальных сосудов. Первый из них вызывает нарастающее нарушение проводящей функции сосудов с развитием ишемического повреждения сердца, почек и других органов, а второй первично нарушает функцию аорты, других крупных артерий, способствуя перегрузке левого желудочка, его дисфункции и развитию сердечной недостаточности.

Атеросклероз сосудов — одна из главных причин повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с ХБП. Основными патогенетическими звеньями этого патологического процесса являются дисфункция эндотелия, связанная с подавлением продукции, вялотекущее воспаление, нарушение метаболизма липопротеидов и кальцификация интимы, которая встречается в 80-90% случаев атероматозного процесса. Важную роль в атеросклеротическом повреждении сосудов играют оксидативный стресс, который участвует практически во всех стадиях атеросклеротического процесса, иммунные реакции и внутрисосудистый тромбоз как непосредственная причина ишемического повреждения сердца и других органов. Клинико-инструментальные признаки атеросклероза нарастают по мере прогрессирования ХБП, проявляясь атеросклерозом центральных и периферических сосудистых областей. Значительная часть таких пациентов имеет кальцификацию сердечных сосудов разной степени тяжести, которая рассматривается сейчас как неблагоприятный фактор риска инфаркта миокарда, кардиосклероза и других коронарных осложнений. Переход к диализной терапии сопровождается дальнейшим ускорением процессов атерогенеза. Частота выявления клинико-инструментальных признаков атеросклероза за два года диализной терапии возрастает при этом у больных в среднем с 32 до 87%.

Артериосклероз — склеротическое повреждение сосудов, которое развивается в конечной стадии ХБП и особенно выражено у диализных больных. Для этого процесса характерна диффузная дилатация и гипертрофия аорты, других крупных проводящих артерий эластического типа с одновременным увеличением их жест-

кости и нарушением способности повышения систолического АД при каждой желудочковой систоле. Увеличение жесткости и снижение эластичности сосудистой стенки являются следствием повышения содержания во внеклеточном матриксе коллагена и избыточной кальцификации меди, которая рассматривается сейчас как проявление общего процесса генерализованной дистрофической кальцификации «мягких» тканей у больных с V стадией ХБП. Прогрессирующее нарушение функции аорты и других крупных сосудов вызывает нарастающее увеличение систолического и пульсового АД с одновременным снижением диастолического АД. Эти неблагоприятные гемодинамические сдвиги не только способствуют гипертрофии и декомпенсации левого желудочка сердца, но и нарушают коронарный кровоток во время диастолы, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных, получающих диализную терапию.

**Уремические токсины и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП.** В развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХБП заметную роль могут играть также некоторые уремические токсины. К ним, прежде всего, относятся асимметричный диметиларгинин (АДМА) и гомоцистеин, обладающие высокой атерогенной активностью.

**Асимметричный диметиларгинин.** Водорастворимый АДМА, эндогенный ингибитор NO-синтазы, образуется в клетках различных тканей под влиянием специфических метилтрансфераз из белков, содержащих аминокислоту аргинин. Впоследствии это потенциально опасное соединение метаболизируется в биологически неактивные диметиламин и цитруллин с участием двух изоферментов диметиламиногидролазы, активность которой подавляется по мере нарастания оксидативного стресса при ХПН, сердечно-сосудистых и некоторых других заболеваниях.

Почки играют особую роль в клиренсе циркулирующего АДМА. Они участвуют в реабсорбции и сохранении в организме аргинина и обеспечивают элиминацию из общей циркуляции значительной части АДМА за счет выделения его с мочой и интенсивного метаболизма почечной диметиламиногидролазой. В связи с этим АДМА способен накапливаться в крови больных с ХБП в количествах, которые могут значительно превышать аналогичные показатели у пациентов с атеросклерозом, артериальной гипертензией, ХСН или сахарным диабетом, не имеющих нарушения функции почек. Концентрация этого вещества в плазме крови субъектов с умеренной ХПН в среднем в 2,6 раза, а у тяжелых и диализных больных — в 3,2 раза выше, чем у относительно здоровых лиц с нормальной функцией почек.

Избыточное накопление в крови АДМА сопровождается эндотелиальной дисфункцией, увеличением резистентности тканей к инсулину и ускорением атеросклеротического повреждения сосудов. Уровень АДМА в крови пациентов с легкой и умеренной ХПН коррелирует с такими маркерами атеросклероза, как толщина интимы-меди каротидных артерий и содержание в сыворотке крови сосудистых молекул адгезии. У больных, находящихся на гемодиализе, обнаружена связь циркулирующего АДМА с концентрической гипертрофией и дисфункцией левого желудочка сердца и концентрацией в крови С-реактивного белка, отражающего интенсивность воспалительных процессов в организме.

**Гомоцистеин.** Небелковая аминокислота гомоцистеин (ГЦ), обладающая токсичными свойствами, является побочным продуктом трансметилирования серосодержащей аминокислоты метионина. В метаболических превращениях этого соединения с образованием цистеина и глутатиона участвуют витамины группы В (В<sub>12</sub>, фолиевая кислота, В<sub>6</sub>), дефицит которых вызывает повышение его содержания в крови. Предполагается, что образующийся в организме ГЦ первоначально превращается в промежуточный метаболит, который затем опосредует его токсические эффекты, проявляющиеся в стимуляции аутоиммунных реакций, повреждении клеток и ускорении процессов атеросклероза. ХПН, помимо генетических факторов и дефицита витаминов группы В, является одной из самых частых причин гипергомоцистеинемии, которая рассматривается сейчас как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Главной причиной избыточного накопления ГЦ в крови при ХБП является нарастающее снижение почечного клиренса, который играет ведущую роль в его элиминации из организма. Патогенетический механизм, обеспечивающий этот процесс, недостаточно ясен, так как большая часть ГЦ в плазме крови находится в связанном с белками состоянии и практически не фильтруется в клубочках. Предполагается, что гипергомоцистеинемия, возникающая при ХБП, является следствием нарушения в почках процессов катаболизма метионина и самого ГЦ, которые особенно выражены при уремии. Содержание ГЦ в крови больных по мере прогрессирования ХБП постепенно нарастает, увеличиваясь по сравнению с нормальными показателями в 2-4 раза у лиц с IV-V стадиями заболевания и больных, получающих диализную терапию. Одновременно растет и частота выявления гипергомоцистеинемии, составляющая у пациентов на додиализном этапе 90,0%, а у диализных больных — 94,0%.

Критические значения гипергомоцистеинемии, способные повышать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, достигаются, по видимому, не ранее V стадии ХБП. Результаты многофакторного анализа подтвердили связь уровня гипергомоцистеинемии в этой группе пациентов со степенью снижения клубочковой фильтрации и выраженностью протеинурии, но не выявили к концу наблюдения какой-либо зависимости показателей общей и сердечно-сосудистой смертности от изменения содержания ГЦ в крови. В то же время многочисленные данные говорят о наличии тесной корреляции между концентрацией в крови ГЦ и риском смерти от различных сердечно-сосудистых причин у додиализных больных с конечной стадией ХБП и пациентов, получающих гемодиализную терапию.

**Анемия как фактор прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП.** Эпидемиологические исследования в больших группах больных с ХБП разной степени тяжести показывают, что анемический синдром начинает развиваться в III стадии заболевания. Среди пациентов, имеющих СКФ на уровне 60 мл/мин, больные с анемией составляют всего около 1%, при СКФ в 30 мл/мин этот показатель возрастает до 9%, а при СКФ, равной 15 мл/мин, анемия выявляется уже у 33% мужчин и 67% женщин, имеющих ХБП. У пациентов с III-IV стадиями ХБП лица с анемией составляют 47%, а среди додиализных больных с конечной стадией заболевания их количество превышает 65%.

Анемия сама по себе не является специфическим фактором развития ХСН, но может оказывать неблагоприятное влияние на функциональное состояние сердца, способствуя дилатации левого желудочка, его гипертрофии и последующей дисфункции. В одной из работ специально оценивалось влияние анемии и ее сочетания с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) на сердечно-сосудистые исходы у больных с III стадией ХБП. Сама анемия не оказывает влияния на смертность больных от сердечно-сосудистых причин, но вызывает у них прирост общей смертности в 1,5 раза. Более неблагоприятным для прогноза оказалось наличие у пациентов ГЛЖ и, особенно, ее сочетания с анемией, ускоряющей процессы повреждения миокарда. В этих условиях у больных с одной ГЛЖ сердечно-сосудистая смертность увеличилась в 1,6 раза, в то время как у лиц с ГЛЖ и анемией величина этого показателя возросла к этому времени более чем в 4,5 раза.

Анемия также может способствовать увеличению риска смерти у больных с III стадией ХБП, имеющих атеросклероз коронарных сосудов сердца. Несмотря на проводимую лекарствен-

ную терапию, пациенты погибали от инфаркта миокарда и сердечных аритмий. Анализ этих результатов показал, что у больных ИБС без анемии при уровне СКФ 30-59 мл/мин риск общей и сердечно-сосудистой смертности возрастает по сравнению с лицами, имеющими СКФ >90 мл/мин, в 1,7 раза, а при сочетании ИБС с анемией увеличивается почти в 3,5 раза.

Неблагоприятные последствия анемии, которая встречается у большинства уремических больных, связаны преимущественно с ухудшением сократительной способности миокарда левого желудочка и ускорением развития сердечной и почечной недостаточности. В результате у пациентов, получающих диализную терапию, отмечается тесная связь между уровнем общей смертности, включающей в основном смертность от сердечно-сосудистых и почечных причин, и степенью снижения содержания гемоглобина в эритроцитах крови. Клиническая эффективность лечения таких больных препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина относительно невелика и в значительной мере зависит от тяжести их исходного состояния и степени коррекции анемии.

**Кардиопротективная терапия больных с хронической болезнью почек.** Разработка современных представлений о нейрогуморальном дисбалансе как основе непрерывного развития ХСН и других сердечно-сосудистых заболеваний сыграла решающую роль в создании новых лекарственных технологий для их лечения. В результате были созданы и внедрены в клиническую практику ингибиторы ангиотензин 1-превращающего фермента (АПФ), антагонисты АТ-рецепторов и другие нейрогуморальные модуляторы, лечебный эффект которых обусловлен их способностью восстанавливать баланс нейрогуморальных систем в организме и препятствовать повреждению сердца, сосудов и почек. Сейчас основными кардиопротективными средствами являются ингибиторы РААС, включая антагонисты АТ-рецепторов, блокаторы адренорецепторов, подавляющие активность САС, и статины, обладающие выраженным гиполипидемическим действием.

Ингибиторы АПФ и антагонисты АТ-рецепторов широко применяются для нефропротективной терапии ХБП различного происхождения. В последнее время появились работы, в которых целенаправленно оцениваются кардиопротективные возможности этих препаратов у больных с ХБП разной степени тяжести. В исследовании REACE, продолжавшемся около 5 лет, проведено сравнение исходов лечения больных трандалаприлом в дозе 4 мг/сут со стабильной стенокардией, имеющих СКФ на уровне 30-59 мл/мин, и аналогичных больных



с сохраненной функцией почек. Результаты этой работы не только подтвердили тесную связь между умеренной дисфункцией почек и повышенной смертностью больных ИБС, но и показали, что лечение ингибитором АПФ избирательно улучшает прогноз жизни в группе пациентов с ХБП и коронарной болезнью сердца, снижая у них общую смертность.

Первоначальная оценка кардиопротективных свойств  $\beta$ -адреноблокаторов при ХБП подтверждает возможность их влияния на сердечно-сосудистую смертность больных, получающих диализную терапию. Эти данные подтверждаются результатами изучения кардиопротективной активности.

Статины, обладающие выраженными гиполлипидемическими свойствами, являются эффективными средствами профилактики ИБС и лечения различных видов гиперхолестеринемии. Препараты этого ряда оказывают также умеренное антипротеинурическое действие и замедляют скорость снижения СКФ у больных ХБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но относительно малоэффективны как нефропротективные средства у пациентов с сахар-

ным диабетом, гипертонической нефропатией и гломерулонефритом. Учитывая высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при ХБП и относительную безопасность применения статинов, эти лекарственные средства рекомендуются для терапии дислипидемии у больных с III, IV и V стадиями ХБП. Эти препараты снижают риск коронарных и цереброваскулярных осложнений на ранних стадиях ХБП, но не выявили уменьшения сердечно-сосудистой смертности, частоты инфарктов миокарда и инсультов у диализных больных с сахарным диабетом 2-го типа.

### Выводы

Данные исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ и антагонисты АТ-рецепторов, обладающие выраженными нефропротективными свойствами, препятствуют развитию сердечно-сосудистых осложнений в некоторых группах больных с ХБП. Аналогичным действием обладают  $\beta$ -адреноблокаторы у лиц с левожелудочковой сердечной недостаточностью, находящихся на длительной диализной терапии.

### Список использованной литературы

1. Levey A.S., Beto J.A., Coronado B.E. 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? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 1998. — Vol. 32 (5). — P. 853-906.
2. O’Riordan E., Foley R.N. Effects of anemia on cardiovascular status // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15 (Suppl. 3). — P. 19-22.
3. Goodman W.G., London G., Amann K. et al. Vascular calcification in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 43 (3). — P. 372-379.
4. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and risk of death, cardiovascular events and hospitalization // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351 (13). — P. 1296-1305.
5. Клиническая нефрология / Под ред. Е.М. Тареевой. — М.: Медицина, 1983.
6. Лікування хворих на ХХН V ГД ст. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах, та уніфіковані клінічні протоколи. — К.: Поліграф плюс, 2016. — 228 с.
7. Brugts J.J., Knetsch A.M., Mattase-Raso F.U. et al. Renal function and risk of myocardial infarction in elderly population. The Rotterdam study // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165 (22). — P. 2659-2665.
8. Rahman M., Pressel S., Davis B.R. et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 144 (3). — P. 172-180.
9. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2015 рік. Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», гол. ред. М.О. Колесник. — К., 2016. — 200 с.
10. Смирнов А.В. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов // *Нефрология.* — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 7-13.

Надійшла до редакції 15.01.2019 р.

### CHRONIC KIDNEY DISEASE AND THE CARDIOVASCULAR SYSTEM STATE

E.V. Deeva, A.P. Bilyas, G.A. Ocheretyanuy

#### Abstract

This article focuses on the CKD that can be considered as an independent risk factor that accelerates the cardiovascular disease processes, contributing to the development of myocardial infarction, chronic heart failure and other cardiovascular complications. The process of the cardiovascular system damage in patients with CKD begins very early, long before they reach the end stage of the disease. The critical point is the size of the GFR, corresponding to approximately 45 ml/min, below which begins an increasing increase in cardiovascular morbidity and mortality, reaching a maximum in patients with terminal renal insufficiency.

**Keywords:** chronic kidney disease, neurohumoral disbalance, asymmetrical dimethylarginine, homocysteine, anemia.