

Дислипидемия при хронической болезни почек: особенности патогенеза и коррекции

Обзор посвящен актуальной проблеме липидологии — вторичной дислипидемии (ДЛП) при хронической болезни почек (ХБП), особенностям ее патогенеза и коррекции. Показано место ДЛП в структуре классических и неклассических факторов кардиоваскулярного риска (КВР) при ХБП. Обсуждается вклад ХБП в повышение КВР. Рассматриваются патофизиологические механизмы ДЛП при нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности, после трансплантации почки и диабетической нефропатии. Представлены данные об особенностях содержания в крови липопротеида(а) и роли активности параоксоназы в развитии ДЛП при ХБП. Изложены особенности коррекции ДЛП у лиц с ХБП с помощью статинов, фибратов и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Ключевые слова:

хроническая болезнь почек, дислипидемия, патогенез, коррекция.

Хроническая болезнь почек (ХБП) как патологическое состояние ассоциируется с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности и относится к мировым медико-социальным проблемам [14]. Риск смерти от любой причины возрастает при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ): при значении последней в пределах 45–59 мл/мин/1,73 м² он возрастает на 17 %, а в случае значительного снижения ниже 15 мл/мин/1,73 м² наблюдается резкое увеличение риска смерти приблизительно до 60 % [10].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ХБП представляют собой взаимно зависимые патологические состояния, отягощающие друг друга. Риск ССЗ повышен при ХБП, а риск смерти от ССЗ значительно возрастает у больных с 5D стадией ХБП.

Выделяют классические и неклассические факторы кардиоваскулярного риска (КВР) при ХБП. К классическим факторам риска (ФР) относят пожилой возраст, мужской пол, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию (ДЛП) с повышенным содержанием в крови холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и сниженной концентрацией ХС в составе липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), сахарный диабет (СД), курение, гиподинамию, отягощенную по ССЗ наследственность и гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). К неклассическим ФР ССЗ при ХБП обычно относят альбуминурию, гипергомоцистеинемию, повышение содержания в крови липопротеида(а) (ЛП(а)) и ремнантных липопротеидов, анемию, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, внеклеточную перегрузку жидкостью, электролитный дисбаланс, оксидативный стресс, воспаление (повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ)), гипотрофию пациента, тромбогенные факторы, расстройства сна, дисбаланс оксида азота (NO) и эндотелина [25].

Известно, что ДЛП является следствием ХБП и может ускорять ее прогрессирование, но наиболее весомый вклад ДЛП вносит в повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у лиц с ХБП. Важнейшими детерминантами ДЛП у пациентов с ХБП выступают:



В.А. Чернышов

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Чернышов
Володимир Анатолійович**
д. мед. н., пров. наук. співр. відділу
популяційних досліджень

61039, м. Харків,
просп. Любові Малої, 2а
Тел. (057) 373-90-66

Стаття надійшла до редакції
31 жовтня 2016 р.

СКФ, наличие СД, выраженность протеинурии, применение иммунодепрессантов, выбор метода заместительной почечной терапии (ЗПТ) — гемодиализ (ГД), перитонеальный диализ (ПД) или трансплантация почки, а также другая коморбидная патология и трофологический статус пациента [31].

Поскольку ДЛП является вторичной при ХБП, ее особенности патогенеза и коррекции в настоящем обзоре будут рассматриваться для двух вариантов ХБП: с преобладанием протеинурии (нефротический синдром (НС)) и сниженной СКФ (хроническая почечная недостаточность (ХПН)).

Вклад хронической болезни почек в повышение кардиоваскулярного риска

Сегодня известны несколько механизмов, с помощью которых можно объяснить, каким образом ХБП повышает КВР. Прежде всего, ХБП рассматривается как вялотекущий хронический воспалительный процесс, при котором развитие и ускоренное прогрессирование атеросклероза опосредуется звеньями одной цепи: повышением содержания в крови С-РБ и амилоида А, стимуляцией моноцитов, продукцией цитокинов, оксидативным стрессом, включая оксидацию ЛПНП, эндотелиальной дисфункцией. Такой неклассический фактор КВР, как гипергомоцистеинемия присутствует у 36–89 % пациентов с ХБП. Установлено, что уровень гомоцистеина в крови является независимым предиктором кардиоваскулярной смерти у больных с терминальной ХПН. Снижение СКФ рассматривается как ФР прогрессирования желудочкового ремоделирования, ГЛЖ, диастолической левожелудочковой дисфункции. Приблизительно у 40 % диализных больных обнаруживается кальциноз коронарных артерий, ассоциирующийся с жесткостью артериальной стенки и высоким КВР. В кальцификацию коронарных артерий при ХБП вовлечено несколько механизмов, включающих пассивное отложение кальция и фосфора, дефицит ингибиторов кальцификации, изменение фенотипа гладкомышечных клеток сосудистой стенки путем превращения их в клетки, подобные остеобластам. И наконец, при хронической нефропатии может возникнуть вторичная ДЛП, повышающая риск кардиоваскулярной смертностью. Обнаружена как прямая, так и обратная зависимость между содержанием ХС в крови и наличием ССЗ у лиц с ХБП. Причем взаимосвязь между низким уровнем ХС в крови и кардиоваскулярной смертью в данном случае объясняется хроническим воспалением и гипотрофией пациентов с терминальной ХПН [10, 34].

Дислипидемия при нефротическом синдроме

При НС печень гиперпродуцирует липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) за счет повышения ее белковообразующей функции для компенсации гипоальбуминемии, обусловленной массивной потерей белка с мочой. ЛПОНП метаболизируются в ЛПНП под воздействием фермента липопротеидлипазы (ЛПЛ) в периферических тканях. Потери аполипопротеида С-II (АпоС-II) с мочой, выполняющего функцию активатора ЛПЛ, способствуют снижению активности последней, что вызывает нарушение превращения богатых триглицеридами (ТГ) ЛПОНП в ЛПНП. В зависимости от степени снижения активности ЛПЛ при НС возможны следующие фенотипы ДЛП по классификации D.S. Fredrickson: IIa (повышение уровня ЛПНП), IIb (сочетанное повышение содержания в крови ЛПНП и ЛПОНП) и IV (повышение концентрации ЛПОНП). Сообщается, что при НС у человека уровень ХС ЛПВП в крови либо не изменяется, либо снижается за счет потерь с мочой α -мигрирующих липопротеидов (ремнантов частиц ЛПВП) [25].

Существенным фактором, определяющим содержание в плазме крови обогащенных ХС липопротеидных частиц, за исключением прогрессирующей ХПН, является степень протеинурии. При ХБП без тяжелой протеинурии нет выраженного нарушения экспрессии генов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы и ХС-7 α -гидроксилазы. Как известно, ГМГ-КоА редуктаза снижает скорость биосинтеза ХС в печени, а ХС-7 α -гидроксилаза лимитирует скорость катаболизма ХС и его превращение в желчные кислоты. В то же время опосредованный рецепторами к ЛПНП внутрипеченочный захват ХС играет важную роль в гомеостазе последнего. При ХБП без тяжелой протеинурии или диффузного гломерулосклероза экспрессия печеночного гена-рецептора к ЛПНП не нарушается. И наоборот, при протеинурии, ассоциированной с НС, наблюдается дефицит рецепторов к ЛПНП. И хотя природа рецепторной недостаточности к ЛПНП при НС остается до конца не раскрытой, имеющиеся экспериментальные данные указывают на то, что в ее генезе могут лежать такие важные причины, как неэффективная трансляция и/или повышенный обмен белка в рецепторах к ЛПНП. В дополнение к этим предполагаемым механизмам конформационные перестройки в молекуле аполипопротеида В (АпоВ) как главной структурной составляющей частицы ЛПНП могут снизить аффинность ЛПНП к соответствующим печеночным

рецепторам и способствовать развитию гиперхолестеринемии (ГХС) за счет накопления в кровотоке ХС-содержащих частиц ЛПНП. Снижение рецепторного катаболизма этих частиц наряду со стимуляцией экспрессии гена ацил-коэнзимА-холестерин-ацилтрансферазы — фермента, ответственного за эстерификацию ХС в гепатоцитах, наблюдаемое у лиц с НС, может способствовать уменьшению концентрации свободного ХС в гепатоцитах и дисрегуляции активности ключевых ферментов, вовлеченных в гомеостаз ХС. В экспериментах на животных с воспроизведенным нефрозом обнаружена стимуляция активности ГМГ-КоА редуктазы в сочетании с относительным снижением основной функции ХС-7 α -гидроксилазы. Такая дисрегуляция ферментной активности способствует развитию ГХС при НС [30].

Важной особенностью ДЛП у лиц с ХБП является нарушение качественного состава ЛПНП, наблюдаемое независимо от протеинурии. Обнаруживается повышение концентрации в крови высокоатерогенных мелких плотных частиц ЛПНП, длительно циркулирующих в кровотоке за счет их низкого сродства к соответствующим ЛПНП-рецепторам на поверхности гепатоцитов. Мелкие плотные частицы ЛПНП благодаря малым размерам легко проникают под субэндотелиальный слой сосудистой стенки, имеют низкую резистентность к окислению и быстро инициируют атерогенез [17, 30].

Дислипидемия при хронической почечной недостаточности

Гипертриглицеридемия (ГТГ) — одно из наиболее характерных нарушений липидного обмена у лиц с ХБП. Концентрации богатых ТГ ЛПОНП, хиломикронов (ХМ) и их ремнантов в сыворотке крови начинают возрастать с ранних стадий ХБП, достигая максимальных значений при НС у диализных пациентов, особенно у тех, кому выполняется ПД.

У больных с ХПН наблюдается увеличение содержания в крови аполипопротеида С-III (АпоС-III), являющегося ингибитором ЛПЛ, и величины соотношения АпоС-III/АпоС-II. У пациентов с ХПН значительно снижается активность печеночной триглицеридлипазы, что приводит к нарушению превращения липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП) в ЛПНП и, как следствие, к накоплению в крови ЛППП и ЛПНП нормальных размеров. По данным экспериментальных исследований, при ХПН подавляется экспрессия гена, кодирующего рецептор, связывающий протеин, обеспечивающий связывание частиц ЛПОНП и ЛПНП с

соответствующими рецепторами на поверхности гепатоцитов. В результате таких нарушений происходит увеличение концентрации в крови ремнантов ХМ [10, 17, 25].

Наиболее характерным фенотипом ДЛП при ХПН является IV тип по классификации D.S. Fredrickson, сочетающийся с гипо-альфа-холестеринемией (ГАХС) — низким уровнем ХС ЛПВП.

В эксперименте на моделях животных с нарушенной функцией почек обнаружено снижение концентраций в плазме крови аполипопротеидов А-I и А-II (АпоА-I, АпоА-II) вследствие угнетения экспрессии кодирующих их генов. Как известно, АпоА-I и АпоА-II являются структурными компонентами ЛПВП. При ХПН также происходит снижение активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы — фермента, эстерифицирующего свободный ХС в частицах ЛПВП, в результате подавления экспрессии соответствующего гена. Наряду с этим наблюдается активация белка, переносающего эфиры ХС, облегчающего перенос эфиров ХС с ЛПВП на ТГ-содержащие ЛПОНП. Присущее ХБП состояние хронического вялотекущего воспаления способствует снижению уровня альбумина в крови, на который, как известно, возлагается функция носителя свободного ХС с периферических тканей к ЛПВП. И еще один механизм, о котором следует помнить, касается неферментативной гликолизации АпоА-I, наблюдаемой при плохо контролируемом СД и частично — при терминальной ХПН. Включение этого механизма способствует интенсивному выведению АпоА-I из кровотока [23]. В результате неферментативной гликолизации АпоА-I частицы ЛПВП утрачивают свои противовоспалительные и антиоксидантные свойства [35].

Инициация ЗПТ, также как и выбор метода диализа, может повлиять на уровни богатых ТГ липопротеидов у пациентов с терминальной ХПН. Патологические механизмы, ответственные за подобные изменения липидного спектра крови, аналогичны таковым в додиализный период. И тем не менее, факторы, связанные с процедурой проведения ЗПТ, могут способствовать повышению уровня ТГ в крови. У пациентов, находящихся на ГД, повторяющееся использование низкомолекулярных гепаринов с антикоагулянтной целью приводит к нарушению катаболизма богатых ТГ липопротеидов, поскольку гепарин стимулирует высвобождение ЛПЛ из сосудистого эндотелия и при хроническом проведении процедуры ГД истощает поступление этого фермента из эндотелиальных клеток в просвет сосуда. В сравнении со стандартным нефракционированным гепарином низко-

молекулярные гепарины при проведении ГД более предпочтительны в связи с их менее выраженным влиянием на липидный спектр крови. Установлено, что применение во время ГД мембран, содержащих триацетат целлюлозы или высокопроницаемый полисульфон, сопровождается значительным снижением содержания ТГ в крови вследствие повышения величины соотношения АпоС-II/АпоС-III, ассоциирующегося с ростом активности ЛПЛ, облегчающей внутрисосудистый липолиз обогащенных ТГ липопротеидов. В то же время другие исследователи не обнаружили существенных изменений в липидном спектре крови в зависимости от типа мембраны, используемой при проведении ГД [30]. Сообщается, что при ГД содержание в крови ХС ЛПНП обычно нормальное, отмечается увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛПНП и снижение уровня ХС ЛПВП в зависимости от использованной при диализе мембраны [10].

При амбулаторном ПД преобладающим нарушением липидного обмена является ГТГ. Полагают, что значительная абсорбция глюкозы из диализной жидкости может привести к повышению уровня инсулина в крови и стимуляции печеночного синтеза и секреции ЛПОНП. И хотя не обнаружено прямой корреляции между перитонеальной абсорбцией глюкозы и уровнями липидов крови у пациентов, находящихся на ПД, данные специальных исследований свидетельствуют о том, что уменьшение нагрузки глюкозой за счет присутствия в диализном растворе икодекстрина, снижающего абсорбцию глюкозы, значительно улучшает липидный профиль таких пациентов [30]. За счет потерь белка в перитонеальном диализате в крови повышается концентрация ЛПНП и снижается содержание ЛПВП [10].

Дислипидемия после трансплантации почек

ДЛП у реципиентов почечного трансплантата характеризуется повышенными концентрациями общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПОНП в дополнение к значительному снижению уровня ХС ЛПВП. Более 44 % пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству в связи с необходимостью трансплантации почки, имеют ГХС [10, 22].

Параметры липидного спектра крови могут меняться в зависимости от типа применяемых иммунодепрессантов. Назначение кортикостероидов обычно ассоциируется с ГХС, рапамицина — с выраженной ГТГ, прием циклоспорина и ингибиторов кальциневрина — с комбинированной ДЛП, при которой ГХС сочетается с ГАХС.

Сообщается, что ДЛП способствует дисфункции почечного трансплантата, а это обосновывает необходимость назначения гиполипидемической терапии (ГЛТ) больным после пересадки почки [22].

Дислипидемия при диабетической нефропатии

Диабетическая нефропатия (ДН), являющаяся следствием СД, характеризуется, как известно, альбуминурией, АГ, снижением СКФ и высоким риском ССЗ [7]. При сочетании ХБП и СД фенотип ДЛП ухудшается. Наличие ДН у пациентов с СД ассоциируется с увеличением содержания в крови ЛПОНП и ЛППП в сочетании со снижением концентрации ЛПВП [25], а успешная коррекция ДЛП снижает экскрецию альбумина с мочой [7].

Нарушения липидного обмена при СД 2 типа, как известно, индуцируются инсулинорезистентностью (ИР), запускающей липолиз, следствием которого является повышенный синтез печенью ТГ и ЛПОНП, перегрузка триглицеридами ЛПНП, наличие в кровотоке мелких плотных ЛПНП, а также снижение концентрации ХС ЛПВП [26]. У лиц с ДН обнаружена тесная взаимосвязь между содержанием ХС в сыворотке крови и экскрецией альбумина с мочой. Сообщается также, что ГТГ может способствовать прогрессированию ДН, что подтверждается независимой ассоциацией микроальбуминурии с повышением величины соотношения ТГ/ХС ЛПВП у больных СД 2 типа [7, 26]. Более того, показано, что редукция ТГ и повышение ХС ЛПВП, ассоциированное с реверсией ИР, приводит к снижению альбуминурии у пациентов с ДН [1]. Установлено, что уровень ХС ЛПВП обратно коррелирует с величиной соотношения альбумин/креатинин [28]. Учитывая важную роль частиц ЛПВП в регуляции оттока ХС из тканей, противовоспалительные и антиоксидантные их свойства, эффективная коррекция низких уровней ЛПВП необходима для снижения КВР [11]. Частота ССЗ у лиц с ДН может успешно контролироваться с помощью ГЛТ, предупреждающей микроваскулярные осложнения через коррекцию эндотелиальной дисфункции, угнетение продукции эндотелиальных сосудистых факторов роста, противовоспалительное действие [7].

Липопротеид(а) и хроническая болезнь почек

Молекула ЛП(а) отличается от частицы ЛПНП присутствием в ней аполипопротеида(а) (апо(а)), соединенного с АпоВ-100 дисульфидной связью. Высокая гомология апо(а) с плазминогеном

позволяет предположить участие ЛП(а) в тромбогенезе через подавление фибринолиза. У пациентов с ХБП уровни ЛП(а) в сыворотке крови обратно зависят от размера изоформ апо(а). Так, носители изоформ с низким молекулярным весом демонстрируют более высокие концентрации ЛП(а) в сыворотке крови, чем обладатели изоформ с высоким молекулярным весом. Высокий градиент концентраций ЛП(а) между аортой и почечной веной, а также обнаружение фрагментов апо(а) в моче свидетельствуют об активном участии почек в деградации ЛП(а). Неудивительно, что пациенты с ХБП, даже с нормальной СКФ, имеют как высокие уровни ЛП(а), так и не связанного с ЛПНП апо(а). В специальных исследованиях установлена обратная взаимосвязь между функцией почек и уровнем ЛП(а), зависящая от апо(а) фенотипа. Так, у додиализных пациентов с ХБП, носителей изоформ апо(а) с высоким молекулярным весом, отмечается тенденция к более высоким концентрациям ЛП(а) в сравнении со здоровыми лицами аналогичного апо(а) фенотипа. В то же время, пациенты с ХБП, обладатели изоформ апо(а) с низким молекулярным весом, отличаются такой же концентрацией ЛП(а), как и здоровые носители подобного апо(а) фенотипа, имеющие высокие уровни ЛП(а). Установлено, что именно молекулярный вес изоформ апо(а), а не уровень ЛП(а), является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с ХБП [30], хотя апо(а)-фенотип-зависимое повышение уровня ЛП(а) наблюдается уже на ранних стадиях ХБП у лиц без НС [10].

Активность параоксоназы и дислипидемия при хронической болезни почек

Выше отмечалось, что нарушения липидного обмена при ХБП характеризуются дисрегуляцией метаболизма ЛПВП и ТГ, а сама ДЛП, кроме способности повышать КВР у пациентов с ХБП, может вызывать структурные изменения в почках. В частности, сообщается об ассоциации гломерулярных и тубуло-интерстициальных повреждений с ДЛП [27].

Параоксоназы, как известно, представляют собой группу связанных с ЛПВП ферментов, имеющих антиоксидантную активность. Семейство параоксоназ насчитывает три фермента: параоксоназы 1, 2, 3. Параоксоназы 1 и 3 экспрессируются изначально в печени, а затем секретируются в кровоток, в то время как параоксоназа 2 экспрессируется и остается только в клетках [20].

Установлено, что снижение активности параоксоназы 1 у лиц с ХБП ассоциируется с ГАХС и более высокой частотой ССЗ. Отсюда можно

предполагать, что повышение активности параоксоназы 1 может способствовать снижению частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП, учитывая способность всего семейства параоксоназ препятствовать окислению ЛПНП и развитию атеросклероза [24].

У диализных пациентов с ХПН также обнаружено снижение активности параоксоназы 1, которое может способствовать повышению у них КВР [19]. Однако несмотря на приведенные данные, имеются сообщения о том, что у лиц с ХБП низкий уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови может не зависеть от активности параоксоназы 1 [32].

У пациентов с ХПН наблюдается взаимосвязь ДЛП с уровнем параоксоназы 1 в сыворотке крови, при этом сывороточная концентрация ХС ЛПВП и уровень параоксоназы 1 не являются единственными детерминантами нарушений липидного обмена [19]. Установлено, что при проведении ГД наблюдается снижение уровня чрезвычайно активного альдегида — акролеина в сыворотке крови, ассоциирующееся с уменьшением активности параоксоназ. Эти данные позволяют объяснить низкую активность параоксоназы 1 у лиц с ХПН и курильщиков [32]. Предполагается, что трансплантация почки снижает риск преждевременного сосудистого старения благодаря повышению активности параоксоназ и антиатерогенным свойствам последних [22].

Лечение ХБП способствует повышению активности параоксоназ и снижает риск ССЗ у пациентов с патологией почек. При этом любые мероприятия должны обеспечивать поддержание активности параоксоназ на уровне, достаточном для снижения КВР [27].

Особенности коррекции дислипидемии при хронической болезни почек

Выше отмечалось, что ДЛП ухудшает течение и прогноз при ХБП, а ГЛТ (преимущественно статинами) — способствует сохранению функции почек. По данным метаанализа 13 клинических исследований, в которых оценивалось влияние ГЛТ на функцию почек, применение статинов у пациентов с ХБП сопровождалось сохранением СКФ и снижением уровня протеинурии [16].

С момента первого клинического использования статинов в начале 1970-х годов в мире зарегистрированы следующие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы: ловастатин, симvastатин, правастатин, флуvastатин, аторvastатин, розувастатин и питевастатин [2].

Однако учитывая возможный нефротоксический эффект, статины в высоких дозах применя-

ют ограниченно [3]. ESC/EAS (2011) рекомендуют пациентам с ХБП применять препараты, которые минимально выделяются через почки (аторвастатин, флувастатин и питавастатин). Также у этих больных рекомендовано применение статина в сочетании с эзетимибом [21].

Особенностью применения статинов является зависимость дозы от стадии ХБП. Так, у пациентов с тяжелой ХПН (СКФ < 15 мл/мин) предпочтение отдают аторвастатину, поскольку для него характерен внепочечный путь выведения (с мочой выводится < 2 % препарата) и коррекции дозы не требуется [5]. В этой ситуации также возможно назначение питавастатина, так как менее 5 % препарата выводится с мочой [2]. При назначении симвастатина, розувастатина или ловастатина пациентам с нарушением функции почек средней тяжести (СКФ 30–59 мл/мин) среднесуточная доза препарата должна быть снижена на 50 % [5].

В целом, применение статинов у больных с ХБП способствует не только снижению уровня протеинурии, но и уменьшению пролиферации мезангиальных клеток, снижению темпов прогрессирования гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [16].

У пациентов с ХБП, находившихся на гемодиализе и не имеющих атеросклеротического ССЗ, инициировать статинотерапию не рекомендуется (III, А; ESC/EAS, 2016) [12].

Среди патофизиологических механизмов, с которыми связывают неэффективность применения статинов в улучшении кардиоваскулярного прогноза при прогрессирующем течении ХБП, сегодня выделяют: кальцификацию артериальной стенки, воспаление, другие классы липопротеидов, такие как ЛП(а), ЛППП и ХМ [8, 30].

В Европейских рекомендациях (ESC/EAS, 2011) по ведению пациентов с ДЛП эзетимиб рекомендовано назначать пациентам с ХБП II–IV стадии (СКФ 15–89 мл/мин), которым проводится монотерапия статинами для достижения уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (класс доказательности II, уровень В) [21]. Также доказано положительное влияние эзетимиба на функцию эндотелия [29] и его способность при сочетанном применении со статинами значительно снижать уровень протеинурии у больных ХБП [18]. Исследователи объясняют ренопротекторный эффект эзетимиба его влиянием на сывороточные уровни асимметричного диметиларгинина, играющего важную роль в прогрессировании атеросклероза и ХБП у пациентов группы высокого риска, и на маркеры травмы почечных канальцев (8-гидродеоксигуанозина и белка, связывающего L-жирные кислоты). Сделан

вывод о том, что плеiotропные эффекты эзетимиба могут усиливать его нефропротекторный эффект, связанный со снижением уровня ХС ЛПНП [18, 29]. Если терапия статинами, эзетимибом или их комбинацией инициирована во время диализа, ее следует продолжать, особенно у лиц со ССЗ (II, С; ESC/EAS, 2016). У пациентов с ХБП без диализа показано применение статинов или их комбинации с эзетимибом (I, А; ESC/EAS, 2016) [12]. При рефрактерной ДЛП, часто встречающейся после трансплантации почки, повысить эффективность ГЛТ помогает комбинированное назначение статина и эзетимиба [22].

В Европейских рекомендациях по коррекции ДЛП (ESC/EAS, 2016) отмечается, что у лиц, подвергшихся трансплантации, лечение статинами необходимо начинать с низких доз с постепенным тщательным титрованием и учетом лекарственных взаимодействий с циклоспорином (IIa, В). При выраженной ДЛП, несмотря на применение максимально переносимых доз статинов, к лечению рекомендуется добавить эзетимиб. При непереносимости статинотерапии у лиц, подвергшихся трансплантации, показана монотерапия эзетимибом, если основным нарушением в липидном спектре крови является высокий уровень ХС ЛПНП (IIb, С) [12].

Фибраты (производные фиброевой кислоты, по механизму действия агонисты α -рецепторов, активированных пролифератором пероксисом) — еще один важный класс гиполипидемических препаратов. Они модифицируют экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм липопротеидов, что приводит к снижению концентрации ТГ, мелких плотных частиц ЛПНП и повышению содержания ХС в составе ЛПВП. Казалось бы, теоретически, это идеальный класс гиполипидемических препаратов для коррекции уремической ДЛП. Однако с практической точки зрения, назначение фибратов (за исключением гемфиброзила) лицам с нарушением функции почек ассоциируется с чрезвычайно высоким риском миотоксичности. Кроме того, эти препараты также значительно повышают уровень креатинина в сыворотке крови. С назначением фибратов ассоциируются случаи необратимой ХПН, зарегистрированные в клинической практике [30]. У лиц после трансплантации почки назначение фибратов целесообразно как альтернатива статинотерапии или как дополнение к ней, если основным нарушением в липидном спектре крови является ГТГ и/или низкий уровень ХС ЛПВП (IIb, С; ESC/EAS, 2016) [12].

Влияние фибратов на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных с нару-

шением функции почек интенсивно не изучалось. По данным обсервационных исследований, назначение фибратов этой категории пациентов не снижало общую смертность. Результаты *post hoc* анализа исследования VA-HIT по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий свидетельствуют о том, что назначение гемфиброзила лицам с умеренно выраженной ХБП способствовало снижению риска первичной конечной точки (коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда) на 27 % [15]. По этим причинам назначение фибратов пациентам с ХБП целесообразно лишь в случаях выраженной ГТГ (уровень ТГ в крови выше 500 мг/дл или 5,6 ммоль/л). В этом случае для снижения риска острого панкреатита оправдано назначение гемфиброзила, который считается препаратом выбора при нарушении выделительной функции почек. Применение гемфиброзила может быть рассмотрено при наличии очень тяжелой ГТГ (уровень ТГ > 10 ммоль/л) у беременных с риском панкреатита, начиная со II триместра [9].

Фенофибрат, зарегистрированный на фармацевтическом рынке Украины, также может быть рекомендован для коррекции ДЛП у лиц с ХБП. Доказательством положительной роли фенофибрата в снижении риска развития ДН является замедление скорости возникновения и прогрессирования микроальбуминурии, выявленное в исследованиях DAIS и FIELD. В основе этих эффектов лежит агонизм фенофибрата к α -рецепторам, активированным пролифератором пероксисом, экспрессия которых обнаружена в проксимальных канальцах и мезангиальных клетках почек. Этот тип рецепторов играет важную роль в регуляции метаболических процессов, происходящих в ткани почек. В исследовании FIELD фенофибрат снизил риск нефропатии на 18 %, способствовал ее регрессу на 14 %, замедлил прогрессирование альбуминурии на 14 % [13].

Учитывая особенности ДЛП у пациентов с ХБП, представляет интерес возможность использования препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в коррекции нарушений липидного обмена как в монотерапии, так и в сочетании со статинами [4]. Омега-3 ПНЖК, снижающие внутрипеченочный синтез и аккумуляцию ТГ, продемонстрировали способность уменьшать триглицеридемию в среднем на 25–30 % за счет эффективного подавления секреции печенью ЛПОНП. Эти препараты также способны повысить концентрацию ХС в составе частиц ЛПВП в среднем на 5–10 % [6]. Омега-3 ПНЖК ускоряют превращение ЛПОНП в ЛППП, что дает возможность их комбиниро-

ванного применения со статинами, повышающими катаболизм ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП [33].

Имеются сообщения о ренопротекторном эффекте омега-3 ПНЖК. Применение омега-3 ПНЖК у больных с ДН способствует уменьшению оксидативного стресса и позитивно влияет на состояние почек. В настоящее время получены предварительные данные о возможном уменьшении темпов склерозирования гломерулярного аппарата у больных ХБП на фоне применения омега-3 ПНЖК. Назначение этих препаратов может способствовать снижению темпов прогрессирования ХПН у лиц с ХБП II–IV стадии. Использование омега-3 ПНЖК в качестве ренопротекторов требует дальнейшего изучения [4, 6].

Заключение

Таким образом, ДЛП является следствием ХБП и может ускорять прогрессирование последней. Нарушения липидного обмена вносят наиболее весомый вклад в повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у лиц с ХБП. Типичными фенотипами ДЛП при НС являются IIa, IIb и IV типы по классификации D.S. Fredrickson, уровень ХС ЛПВП либо не изменяется, либо снижается за счет потерь с мочой α -мигрирующих липопротеидов (ремнантов частиц ЛПВП). Наиболее характерным фенотипом ДЛП при ХПН является IV тип по классификации D.S. Fredrickson, сочетающийся с ГАХС. При ДН нарушения липидного обмена индуцируются ИР, запускающей липолиз, следствием которого является ГТГ, перегрузка триглицеридами ЛПНП, наличие в кровотоке мелких плотных частиц ЛПНП, а также снижение концентрации ХС ЛПВП. ДЛП после трансплантации почки более чем у 44 % больных представлена ГХС, в остальных случаях наблюдается сочетание ГХС и/или ГТГ с низким уровнем ХС ЛПВП.

ГЛТ (преимущественно статинами) способствует сохранению функции почек и снижению протеинурии. Предпочтение отдается статинам, минимально выделяющимся через почки, — аторвастатину, флувастатину и питавастатину. Также у больных ХБП рекомендовано применение статина в сочетании с эзетимибом. Такая комбинация может повысить эффективность ГЛТ при рефрактерной ДЛП, часто встречающейся после трансплантации почки. Особенностью применения статинов является зависимость суточной дозы от стадии ХБП.

Назначение фибратов пациентам с ХБП целесообразно лишь при выраженной ГТГ (уровень ТГ в крови выше 5,6 ммоль/л). В этом случае для

снижения риска острого панкреатита оправдано применение гемфиброзила, который считается препаратом выбора при нарушении выделительной функции почек. Фенофибрат можно использовать в коррекции ДЛП у лиц с ДН. Под влиянием терапии фенофибратом у больных СД наблюдается не только снижение риска нефро-

патии, но и ее регресс, а также уменьшение альбуминурии.

В коррекции уремической ДЛП возможно использование препаратов омега-3 ПНЖК как в монотерапии, так и в сочетании со статинами. Ренопротективные свойства омега-3 ПНЖК нуждаются в дальнейшем изучении.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

- Березин А.Е. Элевация концентрации триглицеридов в плазме крови и кардиоваскулярный риск // Укр. мед. часопис.— 2009.— № 3 (71).— С. 70—76.
- Дзяк Г.В., Егоров К.Ю., Колесник Э.Л. Питавастатин — новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Артериальная гипертензия.— 2013.— № 6 (32).— С. 9—15.
- Ищук В.А. Коррекция нарушений липидного обмена у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 4 (84).— С. 64—65.
- Курята А.В., Фролова А.Е. Липидный спектр и функция эндотелия сосудов у пациентов с хронической болезнью почек III стадии. Эффективность применения комбинированной терапии эзетимиб/аторвастатин // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 6 (86).— С. 71—73.
- Руденко В.Г. Расширение показаний для омега-3 ПНЖК в клинической практике: кардиологические, сосудистые и некардиоваскулярные показания // Кровообіг та гемостаз.— 2008.— № 3.— С. 73—76.
- Al-Jameil N., Khan F.A., Arjumand S. et al. Dyslipidemia and its correlation with type 2 diabetic patients at different stages of proteinuria // Biomedical Research.— 2014.— Vol. 25, N 3.— P. 327—331.
- Amman K., Benz K. Statins: Beyond lipids in CKD // Nephrol. Dial. Transplant.— 2011.— Vol. 26.— P. 407—410.
- Berglund L., Brunzell J., Goldberg A., Ira J. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2012.— Vol. 97, N 2.— P. 2969—2989.
- De Vuono S., Ricci M.A., Mannarino M.R., Lupattelli G. Dyslipidemias and chronic kidney disease: a focus on pathogenesis and treatment // Clin. Lipidol.— 2014.— Vol. 9, N 6.— P. 673—681.
- Eren E., Yilmaz N., Aydin O. High density lipoprotein and its dysfunction // Open Biochem. J.— 2012.— Vol. 6.— P. 78—93.
- 2016 ESC / EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // Atherosclerosis.— 2016.— Vol. 253.— P. 281—344.
- Hermans M. Non-invited review: prevention of microvascular diabetic complications by fenofibrate: lessons from FIELD and ACCORD // Diab. Vasc. Dis. Res.— 2011.— Vol. 8.— P. 180—189.
- James M.T., Hemmelgarn B.R., Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease // Lancet.— 2010.— Vol. 375.— P. 1296—1309.
- Jun M., Foote C., Lev J. et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: review and meta-analysis // Lancet.— 2010.— Vol. 375.— P. 1875—1878.
- Kalaitzidis R., Elisaf M. The role of statins in chronic kidney disease // Am. J. Nephrol.— 2011.— Vol. 34.— P. 195—202.
- Masquita J., Varela A., Medina J.L. Dyslipidemia in renal disease: causes, consequences and treatment // Endocrinol. Nutr.— 2010.— Vol. 57, N 9.— P. 440—448.
- Nakamura T., Sato E., Fujiwara N. et al. Coadministration of ezetimibe enhance proteinuria-lowering effect of pitavastatin in chronic kidney disease patients partly via a cholesterol — independent manner // Pharmacol. Res.— 2010.— Vol. 61, N 1.— P. 58—61.
- Prakash M., Phani N.M., Kavva R., Supriya M. Paraoxonase: its antiatherogenic role in chronic renal failure // Indian J. Nephrol.— 2010.— Vol. 20, N 1.— P. 9—14.
- Precourt L.P., Amre D., Denis M.C., Lavoie J.C. et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation // Atherosclerosis.— 2011.— Vol. 214, N 1.— P. 20—36.
- Reiner S., Catapano A., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of European Association for cardiovascular Prevention and Rehabilitation // Eur. Heart J.— 2011.— Vol. 32.— P. 1769—1818.
- Riella L.V., Gabardi S., Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation // Am. J. Transplant.— 2012.— Vol. 12.— P. 1975—1982.
- Rye K.A. Biomarkers associated with high-density lipoproteins in atherosclerotic kidney disease // Clin. Exp. Nephrol.— 2013.— Vol. 18, N 2.— P. 247—250.
- She Z.G., Chen H.Z., Yan Y., Li H., Liu D.P. The human paraoxonase gene cluster as a target in the treatment of atherosclerosis // Antioxid. Redox. Signal.— 2012.— Vol. 16, N 6.— P. 597—632.
- Shoji T., Abe T., Matsuo H. et al. Chronic kidney disease, dyslipidemia and atherosclerosis // J. Atheroscler. Thromb.— 2012.— Vol. 19, N 4.— P. 299—315.
- Shoji T., Emoto M., Kawagishi T. Atherogenic lipoprotein changes in diabetic nephropathy // Atherosclerosis.— 2011.— Vol. 156.— P. 425—433.
- Solati M., Mahboobi H.R. Paraoxonase enzyme activity and dyslipidemia in chronic kidney disease patients // J. Nephropathology.— 2012.— Vol. 1, N 3.— P. 123—125.
- Soran H., Hama S., Yadav R., Durrington P.N. HDL functionality // Curr. Opin. Lipidol.— 2012.— Vol. 23.— P. 353—366.
- Suchy D. et al. Ezetimibe — a new approach in hypercholesterolemia management // Pharmacological Reports.— 2011.— Vol. 63.— P. 1335—1348.
- Tsimihodimos V., Mitrogianni Z., Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease // The Open Cardiovascular Medicine Journal.— 2011.— Vol. 5.— P. 41—48.
- Tudor M.N., Mitrea A., Popa S.G., Zaharie S. et al. Apolipoproteins: good markers for cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease and dyslipidemia // Rom. J. Diabetes Nutr. Metab. Dis.— 2014.— Vol. 21, N 3.— P. 185—191.
- Varga E., Seres I., Harangi M. et al. Low high-density lipoprotein cholesterol is not responsible for decreased paraoxonase activity in chronic renal failure // Kidney Blood Press Res.— 2012.— Vol. 35, N 4.— P. 265—272.
- Watts G.F., Karpe F. Triglycerides and atherogenic dyslipidemia: Extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient // Heart.— 2011.— Vol. 97.— P. 350—356.
- Yamamoto S., Kon V. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.— 2009.— Vol. 18.— P. 181—188.
- Yamamoto S., Yancey P.G., Ikizler T.A. et al. Dysfunctional high-density lipoprotein in patients on chronic hemodialysis // J. Am. Coll. Cardiol.— 2012.— Vol. 60, N 23.— P. 2372—2379.

В.А. Чернишов

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

**Дисліпідемія при хронічній хворобі нирок:
особливості патогенезу та корекції**

Огляд присвячено актуальній проблемі ліпідології — вторинній дисліпідемії (ДЛП) при хронічній хворобі нирок (ХХН), особливостям її патогенезу та корекції. Показано місце ДЛП у структурі класичних і некласичних факторів кардіоваскулярного ризику (КВР) при ХХН. Обговорюється внесок ХХН у підвищення КВР. Розглянуто патофізіологічні механізми ДЛП при нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, після трансплантації нирки та при діабетичній нефропатії. Наведено дані про особливості вмісту в крові ліпопротеїду(а) й ролі активності параоксонази у розвитку ДЛП при ХХН. Викладено особливості корекції ДЛП у осіб з ХХН за допомогою статинів, фібратів і омега-3 поліненасичених жирних кислот.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, дисліпідемія, патогенез, корекція.

V.A. Chernyshov

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

**Dyslipidemia in chronic kidney disease:
some peculiarities of pathogenesis and correction**

The review is devoted to an actual problem of lipidology such as secondary dyslipidemia (DLP) in chronic kidney disease (CKD) and some peculiarities of its pathogenesis and correction. A place of DLP in the structure of traditional and non-traditional factors of cardiovascular risk (CVR) in CKD is shown. A contribution of CKD in elevation of CVR is discussed. Some pathophysiological mechanisms of DLP in nephrotic syndrome, chronic renal failure, diabetic nephropathy as well as after kidney transplantation are considered. The data about peculiarities of blood lipoprotein(a) concentration and the role of paraoxonase activity in the development of DLP in CKD are given. Special peculiarities of DLP correction in persons with CKD connected with statins, fibrates and omega 3 polyunsaturated acid prescription are expounded.

Key words: chronic kidney disease, dyslipidemia, pathogenesis, correction.