

Повышение риска кардиоваскулярных событий при хронической болезни почек: патогенетические механизмы, возможности коррекции

О.Ю.Барышева¹, А.А.Мелентьева², Л.М.Хейфец¹, А.Т.Балашов¹

¹ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет;

²ГБУЗ Республиканская больница им. В.А.Баранова, Петрозаводск

Резюме. В статье обсуждаются патогенетические механизмы, связывающие кардиоваскулярный риск и хроническую болезнь почек (ХБП). Представлены данные о роли гиперкальциемии, гиперфосфатемии, вторичного гиперпаратиреоза, фактора роста фибробластов-23, Klotho, важных составляющих патогенеза минерально-костных нарушений в повышении риска сердечно-сосудистых событий при ХБП. Обсуждены причины и особенности дислипидемии при ХБП, особенности коррекции. Представлены данные о вариантах кальцифилаксии, причинах развития, особенностях лечения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кардиоваскулярный риск, минерально-костные нарушения, кальций, фосфор, вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон, витамин D, фактор роста фибробластов-23, Klotho, кальцификация сосудов, дислипидемия, статины.

The increased risk of cardiovascular events in chronic kidney disease: pathogenetic mechanisms, the possibility of correction

O.Yu.Barysheva¹, A.A.Melentjeva², L.M.Kheyfetz¹, A.T.Balashov¹

¹Petrozavodsk state University;

²Republican hospital n.a. V.A.Baranov, Petrozavodsk

Summary. The paper discusses the pathogenetic mechanisms linking cardiovascular risk and chronic kidney disease (CKD). Presents data on the role of hypercalcemia, hyperphosphatemia, secondary hyperparathyroidism, fibroblast growth factor-23, Klotho, an important the components of the pathogenesis of mineral and bone disorders increase the risk cardiovascular events in CKD. Discussed the causes and features dyslipidemia in CKD, particularly correction. Presents data on options calciphylaxis, causes, development, peculiarities of treatment.

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular risk, mineral and bone disorders, calcium, phosphorus, secondary hyperparathyroidism, parathyroid hormone, vitamin D, growth factor fibroblast-23, Klotho, calcification of blood vessels, dyslipidemia, statins.

Сведения об авторах

Барышева Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВПО ПетрГУ. E-mail: olvar@karelia.ru

Мелентьева Анастасия Александровна – ординатор отд-ния гемодиализа ГБУЗ Республиканская больница им. В.А.Баранова. E-mail: aamelentjeva@rambler.ru

Хейфец Людмила Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВПО ПетрГУ. E-mail: carat@sampo.ru

Балашов Александр Тимофеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии, онкологии, урологии и фтизиатрии ФГБОУ ВПО ПетрГУ. E-mail: balashov@psu.karelia.ru

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из важных проблем здравоохранения. Учитывая глобальный рост заболеваемости ведущих причин ХБП – сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения, – повсеместный рост больных с хроническим заболеванием почек стал своего рода «немой эпидемией». В связи с длительным бессимптомным течением болезни ХБП может долгое время не обнаруживаться, становясь «лабораторной находкой» при обращении за медицинской помощью по поводу других причин. Это печально, поскольку ранняя диагностика заболеваний почек, основанная на протеинурии и/или уменьшении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) может позволить на ранних этапах определить степень вмешательства для снижения скорости прогрессирования ХБП до терминальной стадии и связанных с этим высоких рисков сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода.

В последние годы многих исследователей все более привлекает вопрос взаимоотношения между кардиоваскулярной летальностью и функциональным состоянием почек.

Среди всей популяции населения в возрасте 45–74 лет в качестве независимого фактора риска общей и сердечно-сосудистой смертности, острого инфаркта миокарда выступает снижение СКФ менее 60 мл/мин [1].

По данным проведенного исследования, среди 1 120 295 взрослого населения США (средний возраст составил 52 года) в период между 1996 и 2000 г. без заместительной почечной терапии риск смерти от любых причин увеличивался на 17% при СКФ от 45 до 59 мл/мин/1,73 м², а при расчетной СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² наблюдалось почти 600% увеличение риска. То же касается и риска развития любых сердечно-сосудистых событий: наблюдалось 43% увеличение риска при СКФ от 45 до 59 мл/мин/

1,73 м² и 343% увеличение при СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м². В ходе проведенного исследования было установлено, что снижение СКФ было достоверно связано с повышением риска смерти, сердечно-сосудистых событий вне зависимости от известных факторов риска и наличия или отсутствия анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследования NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey II), отмечаются 68% увеличение риска смерти от любых причин и 51% увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых причин при СКФ менее 70 мл/мин/1,73 м² по сравнению с расчетной СКФ по крайней мере 90 мл/мин/1,73 м² [2]. Другое исследование, проведенное в датском городе Хорн, показало, что риск сердечно-сосудистой летальности среди пациентов от 50 до 75 лет увеличивался на 26% при снижении СКФ на каждые 5 мл/мин [1].

Развитие острого коронарного синдрома у лиц с умеренным снижением СКФ менее 70 мл/мин ассоциировано с более высокой частотой летальности и повторных инфарктов на 30 и 180-й день наблюдения [1]. Риск внезапной смерти в 100 раз чаще встречается у пациентов с ХБП по сравнению с общей популяцией [3].

Несмотря на последние достижения в области технологии диализа, растворов и мембран, ежегодная смертность у диализных больных составляет более 20%, а сердечно-сосудистая смертность в среднем в 10–30 раз выше, чем в общей популяции, с особенно высокими темпами роста среди лиц молодого возраста [1, 4, 5]. В России, по данным Московского регистра больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), за период 1995–2000 гг. структура смертности диализных больных от сердечно-сосудистых причин составила 45,5 и 42,3% в группе пациентов, получающих лечение методом перитонеального диализа [6].

Кроме того, сердечно-сосудистые осложнения остаются лидирующей причиной смерти после успешной трансплантации почки, составляя 36%. У реципиентов с функционирующим трансплантатом ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностируется в 15–20 раз чаще, чем в общей популяции, хотя после трансплантации почки было отмечено снижение частоты кардиоваскулярных событий примерно в 2 раза [6].

Нарушения минерально-костного метаболизма при ХБП (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder) являются одной из составляющих прогрессирующего снижения функции почек. Прогрессирующее снижение массы действующих нефронов при ХБП приводит к снижению выработки кальцитриола (активной формы витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D) и развитию дисбаланса в сыворотке крови уровней кальция и фосфора, что связано не только с прогрессированием почечной недостаточности, но и с развитием повышенного риска кардиоваскулярных событий и смертности. Возникающие многофакторная гиперфосфатемия, гиперкальциемия, компенсаторное повышение уровня фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), а также резистентность к действию паратиреоидного гормона (ПТГ), снижение активации и уменьшение количества рецепторов (VDR, CaSR, FGF-23/Klotho) наряду с другими факторами способствуют избыточному синтезу и секреции ПТГ, в итоге приводя к развитию вторичного гиперпаратиреоза и разных форм почечной остеодистрофии. Эти изменения, связанные с ХБП, могут выходить за ранее привычные рамки нарушений минерального метабо-

лизма на уровне кости. В этом контексте рабочей группой в 2009 г. были опубликованы новые рекомендации по диагностике и лечению минерально-костных нарушений (МКН) при ХБП (Kidney Disease Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder – KDIGO CKD-MBD, 2009), подчеркивалось, что речь идет не только о нарушениях минерального обмена, затрагивающих кость, но и о сердечно-сосудистой системе, прежде всего ассоциированной с МКН, кальцификацией сосудов и сердечных клапанов, вносящей значительный вклад в структуру смертности пациентов с СКД-MBD.

Аномалия липидного профиля при ХБП, как и в общей популяции, является независимым фактором риска коронарного атеросклероза и обнаруживается при снижении СКФ до 50 мл/мин [6, 7]. У пациентов с ХБП нарушения липидного обмена чаще всего проявляются гипертриглицеридемией, повышенными концентрациями липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности, снижением липопротеинов высокой плотности при отсутствии значимых изменений общего холестерина крови [6]. Дислипидемия при ХБП имеет многофакторную природу, в настоящее время обсуждаются разные механизмы ее развития, в том числе – протеинурия, снижение активности липопротеинлипазы и триглицеридлипазы, связанные с изменением инсулинового баланса, а также вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ), способствующим повышению холестерина и триглицеридов при ХБП. Кроме того, возникающий при ХПН дефицит кальцитриола приводит к нарушению ингибиции процессов атерогенеза [6, 7].

Достижение оптимального уровня липидного профиля у пациентов с ХБП дает преимущество как с точки зрения снижения сердечно-сосудистого риска, так и предотвращения прогрессирования почечной дисфункции, основываясь на плейотропных эффектах статинов: противовоспалительном, антипролиферативном действии, снижении экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, маркеров окислительного стресса и провоспалительных факторов. Учитывая клинические преимущества статинов в отношении первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в популяции пациентов без ХБП, аналогичные преимущества можно предположить и у пациентов, имеющих почечную дисфункцию [7].

Два крупных исследования было проведено по использованию статинов у пациентов на гемодиализе, это исследования 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Study) и AURORA (Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Event). В исследовании 4D, проведенном у 1255 пациентов с сахарным диабетом, получающих диализ, сравнивался прием 20 мг аторвастатина и плацебо. Несмотря на эффективное снижение ЛПНП в течение 4 нед, это исследование не показало значительного снижения смертности от сердечных причин. На фоне приема статинов риск смерти от сердечно-сосудистых событий снижался на 18%, но не в отношении цереброваскулярных событий и общей смертности. Кроме того, в ходе проведенного исследования наблюдался необъяснимо более высокий уровень летального исхода от инсульта. Отрицательный результат исследования 4D стал неожиданностью. Исследование продемонстрировало низкую частоту побочных эффектов аторвастатина в дозе 20 мг/сут у пациентов с ХБП без каких-либо случаев рабдомиолиза или лекарственного поражения печени. В исследовании

4D большинство смертей было связано с внезапной смертью, не ассоциированной с ИБС, т.е. от причин, не связанных с атеросклерозом, без реализации потенциально защитной роли статинов. Количество смертельных исходов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми событиями, было 35% [7]. В исследовании AURORA участвовали 2776 пациентов в возрасте 50–80 лет, получающих лечение методом программного гемодиализа, рандомизированные в две группы – принимающие розувастатин в дозе 10 мг/сут или плацебо. Комбинированной конечной точкой была смерть от сердечно-сосудистых причин. Средний период наблюдения в этом исследовании составил 3,8 года, в течение которых, несмотря на снижение ЛПНП на 43% в группе, получавшей лечение по сравнению с 1,9% снижением в группе плацебо, розувастатин не показал снижения смертности от сердечно-сосудистых причин.

Оба исследования AURORA и 4D продемонстрировали отсутствие успешного эффекта от терапии статинами у пациентов, находящихся на гемодиализе. Авторы исследований AURORA и 4D предположили, что сердечно-сосудистые события у пациентов на диализе отличаются от общей популяции и протекают совершенно по «другому сценарию», в котором атеросклероз играет малую роль [7], что, однако, не привело к повсеместному отказу нефрологов от назначения данной группы препаратов.

Исследование SHARP (Study of Heart and Renal Protection) додиализной группы пациентов доказало, что пациенты с нарушенной функцией почек подходят для лечения статинами с точки зрения снижения кардиоваскулярного риска. Комбинация эзетимиба и симвастатина у преддиализных пациентов снижала риск сердечно-сосудистых событий на 16%.

Эпидемиологические исследования показали прямую зависимость между уровнями сывороточного кальция, фосфора и смертности у больных на диализе. Кальцификация сосудов, являясь частым осложнением у пациентов с терминальной стадией ХПН, способствуя высокой смертности среди данной группы населения, определяет высокую заинтересованность в отношении патогенеза, клинической картины и возможных терапевтических воздействий относительно данного состояния.

На додиализном этапе распространенность кальцификации коронарных артерий составляет 40% по сравнению с 5–13% в общей популяции [8].

Интерес к сосудистой кальцификации возник практически с первых дней гемодиализа. Проведенное в 1976 г. радиологическое исследование лиц с тяжелой почечной недостаточностью показало 30% заболеваемость в возрастной группе 15–30 лет и более 50% – в возрастной группе 40–50 лет. Проведенные аутопсии в 1969 и 1977 г. также продемонстрировали обширные кальцификации мягких тканей и сосудов у 50–80% больных, находящихся на гемодиализе [4].

Кальцификация коронарных артерий является частой находкой у диализных пациентов и в 2–5 раз выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек и ангиографически подтвержденной ИБС. В исследовании, проведенном Goodman и соавт., на молодых больных на гемодиализе (средний возраст от 20 до 30 лет) продемонстрировано, что коронарная кальцификация, присутствующая у большей доли пациентов, была связана с наличием гиперфосфатемии, повышением фосфорно-кальциевого продукта и приемом препаратов кальция в качестве фосфатбиндеров. В другом исследовании у больных,

находящихся на гемодиализе в возрасте от 19 до 39 лет, кальцификация коронарных артерий была выявлена более чем в 90% случаев [4].

Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ХПН ассоциирована с высокой частотой выявления Фремингемских факторов риска. Тем не менее было показано, что оценка риска сердечно-сосудистых событий, основанных на использовании исключительно Фремингемских факторов риска, является недостаточной для объяснения высокой частоты кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХБП, подразумевая наличие дополнительных факторов риска.

Оценка вклада каждого фактора риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений в целом затруднительна, так как в большинстве случаев у одного пациента определяется сочетание нескольких факторов.

Суммарно к традиционным факторам риска относят: возраст, мужской пол, наличие сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии, табакокурение, стресс, дислипидемию, малоподвижный образ жизни. К связанным с уремией относят: продолжительность диализа, анемию, гипергомоцистеинемию, МКН (включая гиперфосфатемию, изменения метаболизма витамина D, гиперпаратиреоз, повышенный уровень FGF-23), дисэлектролитемию, окислительный стресс, гипоальбуминемию, хроническое воспаление, повышение экспрессии остеогенных факторов (ядерный связывающий фактор α -1, runt-связанный транскрипционный фактор-2), снижение экспрессии фетуина-A [7, 8].

Также факторы риска сердечно-сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП можно разделить на 4 группы [8]: генетические; клинические (возраст, сахарный диабет, ИБС, степень снижения функции почек, длительность диализа, патология костной ткани); биохимические (гиперфосфатемия, гиперкальциемия, повышение уровня FGF-23, гиперпаратиреоз, остеогенные факторы, оксидативный стресс, повышение уровня альдостерона); медикаментозные (прием кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов, варфарина, высоких доз витамина D).

Анатомически могут наблюдаться 4 отдельных вида сосудистого осаждения кальция: атеросклеротическое/фиброзное обызвествление, медиальная кальцификация артерий, кальцификация сердечных клапанов и сосудистая кальцифилаксия [4].

Артериальная кальцификация представлена двумя разными моделями: кальцификация внутренней оболочки (интимы), тесно связанная с атеросклеротическим процессом, и средней оболочки – медиальная кальцификация, характеризующаяся диффузной кальцификацией меди, особенно на уровне внутренней эластической пластинки, что часто наблюдается у больных на гемодиализе, особенно молодого возраста, и не всегда сопровождается атеросклерозом.

Интимальная кальцификация, как правило, связана с развитием острых осложнений в результате окклюзии просвета сосуда на фоне разрыва бляшки и развития тромботических осложнений. Медиасклероз чаще протекает бессимптомно, вызывая неокклюзирующее поражение сосудов, однако приводя при этом к снижению их эластичности, увеличению жесткости, что клинически определяется в виде увеличения скорости распространения пульсовой волны, систолического артериального давления (псевдогипертензия), гипертрофии левого желудочка, на-

рушения коронарной перфузии и развития сердечной недостаточности [4, 8, 9].

У пациентов с уреимией кальцификация медики является преобладающей гистологической формой по крайней мере среди молодых больных. Однако, учитывая тот факт, что хроническая уреимия протекает в атерогенной среде, нередко встречаются два вида кальцификации одновременно у одного пациента [4, 8]. Кальцификации могут подвергаться артерии предплечья, приводя к затруднению при формировании артериовенозной фистулы, запястья, кистей, брюшной полости, нижних конечностей, таза, грудной клетки, головного мозга. Кальцификация сосудов может быть настолько выраженной, что затрудняет измерение артериального давления ввиду отсутствия возможности пережать сосуды конечностей манжеткой [10].

Кальцифилаксия, или кальцифицирующая уреимическая артериолопатия, развивается у 2–5% пациентов с ХПН [8], особенно длительно получающих диализную терапию. Это тяжелое ишемическое поражение кожи с формированием некрозов, протекающее на фоне кальцификации медики мелких кожных и подкожных артериол и высокой летальности до 80% [9, 11]. Известными факторами риска кальцифилаксии являются: женский пол, ожирение, сахарный диабет, недостаточность питания и гипоальбуминемия, гипотония, высокий уровень сывороточного кальция и фосфатов, дефицит протеинов С и S, гиперкоагуляция, локальные травмы, а также прием варфарина. Последний является ингибитором активации матриксного витамин К-зависимого ингибитора кальцификации (GLA-протеина – MGP) [9].

С развитием висцеральной кальцификации связано поражение клапанов сердца (от 20 до 47% у пациентов на диализе) [8], миокарда, почек, легких и других органов.

На протяжении многих лет сосудистая кальцификация считалась результатом пассивного процесса осаждения кристаллов гидроксиапатита из-за повышенного уровня в крови кальция и фосфатов и связывалась с преклонным возрастом, атеросклерозом и редко – с генетическими заболеваниями. Тем не менее более свежие данные поддерживают концепцию активно регулируемого клеточно-опосредованного процесса, напоминающего минерализацию костной ткани [4, 8, 9].

Кальцификация сосудов при ХБП многофакторна и связана в первую очередь с повышением концентрации кальция и фосфатов в сыворотке крови, что приводит к росту кристаллов апатита посредством пассивной преципитации и активации процессов клеточных и тканевых механизмов кальцификации. Под влиянием гиперфосфатемии происходит увеличение потока фосфатов в сосудистые гладкомышечные клетки (СГМК), в миоцитах медиального слоя артерий происходит их трансформация по остеоцитарному фенотипу, реагируя далее на повышенные уровни кальция и фосфора сыворотки отложением кальций-фосфатных соединений. Клетки с остеобластоподобным фенотипом утрачивают способность к экспрессии сократительных белков, с инициацией экспрессии протеинов, присутствующих обычно при костном метаболизме (остеокальцин, остеокальцин – ОПН, MGP и остеопротегерин – ОПГ). Также характерно появление внутриклеточных матриксных везикул, содержащих кальций и фосфор, выделение последних во внеклеточную среду из живых и погибающих СГМК ведет к апоптозу клеток и возникновению ядер минерализации.

Сосудистая кальцификация представляет собой многоступенчатый процесс, на начальном этапе включающий в себя дифференциацию сосудистых мезенхимальных клеток в остеобластоподобные клетки. Основным транскрипционным активатором в дифференциации мезенхимальных клеток в остеобластный фенотип является Cbfa1/Runx2 [4, 8, 9]. Другие механизмы сосудистой кальцификации связывают с дефицитом ингибиторов эктопической остеохондрогенной минерализации: FGF-23, Klotho, MGP, ОПН, ОПГ, фетуин-А.

FGF-23 – белок с молекулярной массой 32 кДа и периодом полужизни 58 мин, состоящий из 251 аминокислоты, синтезирующийся в остеобластах и остеокластах в ответ на действие гиперфосфатемии и кальцитриола [9, 12]. FGF-23 избирательно уменьшает реабсорбцию фосфора в почках, оказывая супрессивный эффект на экспрессию натрий-фосфорного котранспортера типа Па и Пс (NaPi1a и NaPi1c), по сути являясь фосфатурическим гормоном, а также снижает поступление фосфатов из кишечника за счет уменьшения концентрации кальцитриола [12, 13]. Реализация эффекта FGF-23 осуществляется через сложный рецептор, состоящий из собственного FGF-рецептора (FGF1c) и корецептора Klotho, экспрессирующихся в почках и паразитовидных железах.

Klotho является трансмембранным пептидом с молекулярной массой 130 кДа, β-глюкорозонидаза – названный в честь одной из трех греческих богинь судьбы, прядущей нить жизни и определяющей ее срок. В ходе исследований было установлено, что Klotho участвует в механизмах старения и его уровень существенно снижается с возрастом [7]. Мыши с выбитым геном Klotho быстро старели, параллельно со стремительным развитием атеросклероза и кальциноза [12]. Генетически модифицированные мыши, в организме которых отсутствовал FGF-23, также характеризовались тяжелой кальцификацией сосудов и мягких тканей.

MGP – белок, первоначально выделенный из кости, с молекулярной массой около 10 кДа, содержащий остатки 5-γ-карбоксиглутаминовой кислоты (GLA). MGP ингибирует активность костного морфогенетического белка BMP-2, который участвует в костном преобразовании сосудистых гладкомышечных клеток. MGP также связывается с кристаллами солей кальция и ингибирует их рост [4, 9].

Фетуин-А является важным системным ингибитором внекостной кальцификации. В большом количестве он находится в плазме, где образует комплекс с MGP. Фетуин-А продуцируется преимущественно в печени и является кальцийсвязывающим белком. В проведенных исследованиях с фетуин-А-нокаутными мышами в условиях гиперкальциемии определялась обширная внекостная кальцификация [4, 9]. У пациентов с ХБП уровень фетуина-А в сыворотке значительно уменьшен. В системном кровотоке концентрация фетуина-А снижается во время воспаления, в том числе у пациентов на гемодиализе, и коррелирует в обратной зависимости от уровня С-реактивного белка [4].

ОПГ является членом семейства фактора некроза опухоли α и регулятором резорбции костной ткани в основном за счет влияния на активность остеокластов и своего действия как рецептор-ловушка для RANKL. ОПГ продуцируется разными тканями, в том числе сердечно-сосудистой системы, легких, почек, иммунной системы. Экспериментально было доказа-

но, что у ОПГ-дефицитных мышей развиваются тяжелый остеопороз и кальцификация меди артерий. У пациентов, находящихся на диализе, уровень ОПГ значительно повышен в отличие от пациентов без нарушения функции почек. Также экспериментально было доказано, что сывороточные уровни ОПГ коррелируют с выраженностью коронарной кальцификации и представляют собой независимый фактор риска прогрессирования атеросклероза [4, 9, 14].

ОПН представляет собой кислый фосфопротеин, который экспрессируется в минерализованных тканях и ингибирует образование гидроксиапатита. ОПН ингибирует кальцификацию, связываясь с поверхностью кристаллов. У мышей с выбитым только ОПН-геном сосудистая кальцификация не выявляется, тогда как при их скрещивании с мышами с выбитым геном MGP и спонтанным развитием кальцификации сосудов последняя значительно усиливается.

Эти данные означают, что кальцификация сосудов при ХБП и связанные с ней неблагоприятные последствия являются не пассивным процессом, обусловленным пересыщением сыворотки кальцием и фосфатом, а активным процессом, во многом напоминающим остеогенез, протекающий с изменением дифференцировки клеток под влиянием дисбаланса между промоутерами и ингибиторами кальцификации.

Электронно-лучевая компьютерная томография (ЕВСТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в настоящее время являются наиболее часто используемыми методами для оценки кальцификации коронарных артерий. ЕВСТ считается «золотым стандартом» для этой цели и используется в большинстве исследований, касающихся кальцификации сердца у уремических пациентов. Ограничением для широкого применения ЕВСТ являются относительно высокая стоимость и ограниченная доступность этой техники в отличие от применения МСКТ, являющейся более доступным методом. Разумной альтернативой этим методам, согласно рекомендациям KDIGO, у пациентов с ХБП III–VD стадии для выявления наличия или отсутствия сосудистой кальцификации является использование рентгенографии брюшной полости в боковой проекции, а для выявления наличия или отсутствия кальцификации клапанов – эхокардиографии [15]. По мнению рабочей группы European Renal Best Practice (ERBP), у пациентов, начинающих диализ, оправданным является скрининг на наличие кальцификации методами боковой рентгенографии брюшной полости или эхокардиографии на предмет минимизации количества или отсутствия вовсе приема кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов при наличии сосудистой кальцификации [16].

Важным участником поражения сосудов при МКН на фоне снижения функции почек является и витамин D – кальцитриол. Низкий уровень кальцитриола в общей популяции связан с повышенным риском сосудистой кальцификации. Роль последнего связана с воздействием на СГМК, которые обладают рецепторами к витамину D (VDR) и 1- α -гидроксилазой для 25-(ОН)-витамина D. Кальцитриол усиливает экспрессию VDR, известного фактора клеточной пролиферации и дифференциации на сосудистых гладкомышечных клетках, а также индуцирует экспрессию локального ингибитора кальцификации – ОПН. Кальцитриол способен усиливать кальцификацию сосудов за счет повышения соотношения RANKL/ОПГ [9].

Роль ПТГ в качестве причины медиальной кальцификации остается неопределенной. В исследовании G.Soen и соавт. на 197 гемодиализных пациентах было продемонстрировано, что при более высоком уровне интактного ПТГ (ИПТГ) кальцификация коронарных артерий была выражена значительно, а низкий уровень ИПТГ не ассоциировался с выраженностью коронарной кальцификации [2]. По данным других исследований, было установлено, что не только тяжелые формы ВПТГ, но и низкие уровни ПТГ ассоциированы с развитием кальцификации сосудов и мягких тканей [4, 9].

Важно как можно раньше диагностировать МКН, опираясь на лабораторную динамику показателей витамина D, ИПТГ, уровней кальция, фосфатов и FGF-23. Аномалии лабораторных показателей могут возникать рано, протекая бессимптомно и приводя к тяжелым осложнениям. Исходя из этого, KDIGO рекомендует наблюдать за уровнями кальция, фосфатов, паратормона и щелочной фосфатазы, начиная с III стадии ХБП (1С), а у пациентов с ХБП III–VD стадии частоту наблюдений целесообразно основывать на выраженности отклонений и скорости прогрессирования ХБП и принимать решения в отношении лечебных стратегий, основываясь на динамике показателей, а не на однократных измерениях (1С) [15].

Побудительным стимулом к сосудистой кальцификации является высокая концентрация внеклеточного фосфата. Высокое содержание фосфора в сыворотке крови (>6,5 мг/дл) связано с увеличением риска коронарной и внезапной смерти [8, 14]. Принимая во внимание эти данные, контроль сывороточного фосфата становится важной терапевтической задачей. Диетические ограничения фосфатов часто бывают недостаточны для поддержания сывороточных концентраций фосфора в пределах целевого диапазона, а в условиях лечения диализом в связи с ограничением поступления белковой пищи могут стать причиной белково-энергетической недостаточности. В этом случае могут быть использованы фосфатсвязывающие препараты, уменьшающие интестинальную абсорбцию фосфора. Потенциальные различия данной группы препаратов связаны с кратностью приема, индивидуальной переносимостью, кальциевой нагрузкой на организм и, конечно, ценой. Назначение кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов ассоциировано с увеличением частоты гиперкальциемии и метастатической кальцификацией, особенно на фоне сочетанной терапии с активными метаболитами витамина D. По данным проспективных исследований, даже применение стандартных доз фосфатбиндеров на основе кальция в отсутствие каких-либо эпизодов гиперкальциемии сопровождается увеличением индекса кальцификации коронарных артерий [10]. Альтернативой является назначение не содержащих кальций фосфатсвязывающих препаратов – севеламера гидрохлорида, севеламера карбоната, лантана карбоната, гидроокиси алюминия. В дополнение к снижению фосфатов, поступающих с пищей, первый из широко применяемых не содержащих кальций фосфатсвязывающих препаратов – севеламер – улучшал клинические исходы в отношении прогрессирования кальцификации еще и благодаря гиполипидемическому эффекту, являясь по своей природе сорбентом. В исследовании RIND (Renagel In New Dialysis) с вновь начавшими диализ пациентами применение севеламера по сравнению с кальцийсодержащими фосфатсвязывающими препаратами на 18-м месяце продемон-

стрировало замедление прогрессирования кальцификации [9, 17]. По данным проспективного рандомизированного исследования Treat-to-Goal (TTG) по сравнению севеламера с карбонатом кальция, были показаны более высокая частота гиперкальциемии у пациентов, получающих карбонат кальция, а также повышение индекса кальцификации коронарных артерий и аорты по сравнению с севеламером. Кроме того, у пациентов, получающих препараты кальция, отмечалось значимое снижение минеральной плотности грудных позвонков. Еще одно проспективное рандомизированное исследование Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) показало отсутствие различий в рисках смерти пациентов старше 65 лет в группе кальцийсодержащего фосфатсвязывающего препарата по сравнению с севеламером [9, 10].

У пациентов на гемодиализе снижение кальциевой нагрузки также возможно путем поддержания концентрации кальция в диализате на уровне 1,25–1,5 ммоль/л. В некоторых случаях повышение эффективности диализной терапии (увеличение диализного времени/кратности сеансов) может способствовать устранению гиперфосфатемии.

Другим терапевтическим подходом, связанным с профилактикой/замедлением кальцификации, является контроль уровня ПТГ путем назначения аналогов витамина D или комбинацией кальцимитетика и кальцитриола. Активация VDR имеет U-образный характер влияния на кальцификацию: чрезмерно высокие или низкие сывороточные уровни кальцитриола усиливают кальцификацию, а оптимальные – снижают ее риск путем ингибирования продукции коллагена I-го типа и промотора гена *Cbfa1* [9, 14, 18]. Препараты витамина D широко используются для коррекции МКН и достаточно эффективны в отношении снижения ПТГ, однако ограничение приема неселективных активаторов VDR связано с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, обусловленных повышенным всасыванием последних в кишечнике, что ассоциировано с риском кальциноза сердечно-сосудистой системы. Исследования показали, что эктопическая кальцификация была обнаружена у 60% пациентов с ХБП на фоне лечения активными метаболитами витамина D [7]. Из селективных активаторов VDR – парикальцитол – способен эффективно снижать уровень ПТГ и в экспериментах на крысах оказался в 10 раз менее активным, чем кальцитриол, в адсорбции кальция из кишечника и мобилизации кальция из кости [18] и не приводил к нарастанию экспрессии *Cbfa1/Runx2* и остеокальцина. Положительное действие на сердечно-сосудистую систему оказывают и плейотропные эффекты активации VDR в основном за счет подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), о чем свидетельствуют быстроразвивающаяся гипертрофия левого желудочка и активация РААС у мышей с выбитым геном VDR. Опубликованные в 2010 г. результаты исследования ADVANCE продемонстрировали замедление прогрессирования сосудистой кальцификации при использовании цинакальцета в комбинации с низкими дозами витамина D. Кроме того, на фоне терапии цинакальцетом наблюдалась стойкая тенденция к уменьшению прогрессирования сердечно-сосудистой кальцификации в сочетании со значительным снижением в сыворотке крови уровней ПТГ, кальция и фосфатов [10].

Перспективными являются исследования в отношении назначения тиосульфата натрия, вызывающего экспрессию цистатионин-С-лиазы и увеличение

продукции сероводорода – H_2S (гидрогенсульфида) гладкомышечными клетками сосудов. В ходе исследований было установлено, что H_2S способствует уменьшению отложения кальция во внеклеточном матриксе и подавляет продукцию генов, участвующих в остеобластной трансформации СГМК. Было доказано, что сокращение локальной выработки H_2S путем ингибирования цистатионин-С-лиазы приводит к усилению остеобластной трансформации и минерализации. Низкая активность данного фермента, а соответственно, и снижение уровня H_2S в плазме были обнаружены у пациентов с ХБП, получающих гемодиализ. Экспериментально было установлено, что H_2S снижает кальцификацию сосудов, индуцированную витамином D у крыс [19].

Таким образом, в настоящее время интерес в отношении осложнений ХБП сместился в сторону нарушений минерального и костного обмена и связи МКН с развитием кардиоваскулярных осложнений и возможности воздействия на потенциально модифицируемые факторы риска данных осложнений. Принимая во внимание данные проспективных исследований, свидетельствующих, что повышение уровня FGF-23 на момент начала диализа у больных с ХБП ассоциировано со смертностью и сосудистой кальцификацией независимо от установленных факторов риска и уровня ИПТГ, фосфора в сыворотке [10], меры терапевтического воздействия, направленные на FGF-23, могли бы стать перспективной целью терапии и улучшить прогноз у пациентов с ХБП.

В текущем году ожидается публикация новых рекомендаций KDIGO, посвященных диагностике и ведению пациентов с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена при ХБП.

Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2013 г. (проект № 4.6221.2011).

Литература

1. Смирнов АВ., Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005; 9 (3): 7–15.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the Risks of Death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296–305.
3. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med* 2010; 268: 456–467.
4. Efstratiadis G, Koskinas K, Pagourelas E. Coronary calcification in patients with end-stage renal disease: a novel endocrine disorder? *Hormones* 2007; 6 (3): 120–31.
5. Tomasello S. Secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease. *Diabetes Spectrum* 2008; 21 (1): 19–25.
6. Томиллина НА, Волгина ГВ, Бикбов БТ, Ким ИГ. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ*. 2003; 5 (1): 53–9.
7. Scarpioni R, Ricardi M, Melfa L. Dyslipidemia in chronic kidney disease: are statins still indicated in reduction cardiovascular risk in patients on dialysis treatment? *Cardiovasc Ther* 2010; 28: 361–8.
8. Волгина Г, Селезнев Д, Балкарова О. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек. *Врач*. 2012; 7: 2–8.
9. Земченков АЮ, Герасимчук РП. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2009; 11 (4): 276–89.
10. Волгина Г. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек: современная стратегия коррекции. *Врач*. 2012; 7: 19–23.

11. National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease*. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1–202.
12. Шутлов Е.В. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек – обзор современных исследований. *Лечащий врач*. 2012; 8: 12–6.
13. Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология*. 2011; 15 (4): 11–20.
14. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III–V стадий. *Клин. нефрология*. 2011; 1: 58–68.
15. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD)*. *Kidney Int* 2009; 76: 1–130.
16. Голдсмит Д., Кович А., Фуке Д. Комментарии *European Renal Best Practice* к рекомендациям KDIGO по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек (краткое изложение). Пер. А.Ю. Земченкова, Р.П. Герасимчука. *Нефрология и диализ*. 2011; 13 (1): 14–9.
17. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Рекомендации по МКН-ХБП: преемственность, современное состояние и перспективы. *Нефрология и диализ*. 2011; 13 (1): 20–30.
18. Шило В.Ю. Селективная активация VDR – новаторский подход к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза, кардио- и ренопротекции. *Клин. нефрология*. 2012; 2: 32–41.
19. Zawadzki E, Jeney V, Agarwal A. Hydrogen sulfide inhibits the calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2011; 80: 731–9.
20. Bover J, Cozzolino M. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: new insights into vitamin D receptor activation. *Kidney Int Suppl* 2011; 1: 122–9.