

УДК 615.036.8

**ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

Сафонова Светлана Григорьевна – к.м.н.
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Иванчура Галина Сергеевна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Гордеева Светлана Владимировна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Чернякова Наталия Сергеевна – к.м.н.
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

В статье приведены механизмы развития
хронической болезни почек и предложены
принципы лечения гиперлипидемии при данной
патологии.

Ключевые слова: СТАТИНЫ,
ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ, ХРОНИЧЕСКАЯ
БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

UDC 615.036.8

**THE TREATMENT OF HYPERLIPIDEMIA
IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL
DISEASE**

Safonova Svetlana Ggrigor'evna – MD
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia

Ivanchura Galina Sergeevna
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia

Gordeeva Svetlana Vladimirovna
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia

Chernyacova Natalya Sergeevna
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia

The article presented the mechanisms of chronic renal
disease development and the principles
of hyperlipidemia treatment were suggested.

Key words: STATINES, HYPERLIPIDEMIA,
CHRONIC RENAL DISEASE

Распространенность заболеваний почек сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение. По данным исследования NHANES, в общей популяции дисфункция почек достигает примерно 13,1 %. Признаки повреждения почек и/или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляются как минимум у каждого десятого представителя общей популяции. Результаты проведенных исследований в России показали, что снижение функции почек наблюдается у 36 % лиц в возрасте старше 60 лет. Существенное влияние на развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) оказывают: инфекции, прием лекарственных препаратов, алкоголь, курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности данной популяции. Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти пациентов с нарушенной функцией почек.

ХБП диагностируется на основании выявления анатомического или структурного повреждения почек и/или СКФ.

Основными симптомами ХБП являются: повышенное артериальное давление и содержание азотистых продуктов обмена в крови, анемия, изменение кислотно-щелочного баланса в организме вследствие недостаточного вывода органических кислот из-за снижения функции почек.

О наличии повреждений почек свидетельствуют клинико-лабораторные синдромы: тубулоинтерстициальный (электролитные нарушения, снижение плотности мочи, протеинурия $>1,5$ г/сутки), нефритический (отеки, артериальная гипертония, гематурия, эритроцитарные цилиндры, протеинурия $>1,5$ г/сутки) и нефротический (отеки, гиперлипидемия (ГЛП), гипоальбуминемия, протеинурия $>3,5$ г/сутки). В результате нарушения деятельности почек может развиваться ряд клинических проявлений: интоксикация, боли в костях и суставах,

неврологические нарушения, аритмия, тахикардия, гингивиты, стоматиты, отек легких, плевриты. При данной патологии часто наблюдается нарушение липидного спектра.

Наличие нарушения липидного обмена у почечного больного ухудшает прогноз как за счет ускорения нефросклероза, так и атеросклероза и развития сердечно-сосудистых осложнений.

По мере прогрессирования почечной патологии, помимо холестерина (ХС), в сыворотке крови повышается уровень других липидов – триглицеридов (ТГ) и фосфолипидов. Повышение уровня липидов крови ассоциируется с тяжестью патологии почек, может оцениваться по гипоальбуминурии, например, при нефротическом синдроме. В настоящее время доказано, что мезангиальные клетки, имеющие рецепторы к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), связывают и окисляют их. Это запускает каскад выработки цитокинов, стимулирующих пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза. Параллельно снижается выработка защитных протеогликанов и коллагенолитических ферментов, регулирующих образование мезангиального матрикса, ослабляются фагоцитарные свойства мезангиоцитов, мезангий «перегружается» макромолекулами. Липопротеиды, отложившиеся в базальной мембране клеток, связывают отрицательно заряженные гликозаминогликаны и нейтрализуют ее отрицательный заряд, повышая проницаемость мембраны для белков. Помимо этого, фильтрующиеся в клубочках липопротеины, осаждаясь в канальцах почек, индуцируют и тубулоинтерстициальные процессы, развитие склероза интерстиция и почечной недостаточности. При избыточном накоплении крупных липидных включений мезангиальные клетки, макрофаги и эпителиальные клетки канальцев в интерстиции клетки приобретают вид «пенистых».

Предполагается, что окклюзия капилляров клубочков липидными депозитами и пенистыми клетками уменьшает клубочковую фильтрацию.

Это, в свою очередь, приводит к повышению системного артериального давления и внутриклубочкового давления в интактных нефронах и, таким образом, способствует развитию гломерулосклероза.

Для нефротического синдрома наиболее характерны IIа, IIб, IV и V типы ГЛП.

При сравнении средних значений ХС и ТГ в сыворотке крови у больных с ХБП оказалось, что минимальной концентрация ТГ была при IIа, более высокой – при IIб и максимальной – при IV типах ГЛП.

Не существует единой теории, которая могла бы раскрыть многообразие нарушений липидного обмена у пациентов с ХБП. Это связано, по-видимому, с тем, что ГЛП на фоне заболевания почек является результатом взаимодействия различных факторов, каждый из которых на определенной стадии заболевания приобретает ведущую роль.

Несмотря на многофакторность патогенеза ХБП, в конечном счете, уровень липидов в плазме крови зависит от синтеза липопротеидов в печени и от их катаболизма.

Среди конкретных стимулов синтеза липопротеидов в печени при заболеваниях почек (нефротическом синдроме) выделяют гипоальбуминурию и связанные с ней гомеостатические сдвиги.

На сегодняшний день актуальна гипотеза о ведущей роли снижения онкотического давления (вследствие гипоальбуминурии) в плазме регуляции синтеза белков в печени. При нефротических заболеваниях гипоальбуминемия приводит к снижению вязкости интерстициальной жидкости, что является стимулирующим фактором к повышению секреции липопротеидов. Формирующаяся ГЛП способствует восстановлению вязкости плазмы крови, но не интерстициальной жидкости, так как липопротеиды низкой плотности имеют значительные размеры и не в состоянии проходить через базальную мембрану синусоидов печени.

Следовательно, гипоальбуминемия и связанные с ней гомеостатические сдвиги выступают в роли своеобразного триггерного механизма для синтеза липопротеидов в печени при ХБП.

Факторами, способствующими снижению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), являются уменьшение экспрессии генов апопротеина АпоА2 и хроническое воспаление, независимо от наличия нефротического синдрома, приводящие к снижению уровня альбумина, транспортирующего свободный ХС из периферических тканей к ЛПВП [4]. Повышение уровня ТГ может быть частично объяснено значительным увеличением в плазме АпоС3, который является мощным ингибитором фермента липазы липопротеинов, отвечающей за деградацию частиц, богатых ТГ.

В результате выраженности липидных нарушений закономерным оказывается тот факт, что большинство пациентов с ХБП погибают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) еще до развития терминальной почечной недостаточности и начала заместительной почечной терапии. Четкая самостоятельная связь между дислипидемией и повышением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП установлена многими исследованиями, несмотря на наличие у этих больных множества других факторов сердечно-сосудистого риска, включая увеличение окислительного стресса, воспаления, отсутствие физической активности, анемию, кальцификацию сосудов, эндотелиальную дисфункцию, а также снижение выработки оксида азота.

Необходимость коррекции липидных нарушений у больных с ХБП очевидна уже на ранних стадиях болезни. Принципы диетической и лекарственной терапии являются общими для ГЛП любой этиологии.

Общие принципы диеты с низким содержанием жиров: суточное потребление жира не должно превышать 30 % от общего калоража пищи, насыщенных жиров – 10 % и пищевого ХС – 300 мг/день. Количество

потребляемых с пищей калорий должно быть таким, чтобы поддерживать идеальный для большого вес тела. Рекомендовано ограничивать потребление жиров животного происхождения: содержание жира (включая растительные жиры) во всех потребляемых в течение суток продуктах не должно превышать 30 % от их общей калорийности, причем на долю насыщенных жиров должно приходиться не более 7 % от этого количества I (B). У лиц без признаков атеросклероза и высокого 10-летнего риска смерти от ССЗ поступление ХС с пищей не должно превышать 300 мг в сутки. При наличии этих состояний суточное потребление пищевого ХС следует ограничить до 200 мг, для сравнения – в одном яйце содержится 200–250 мг ХС.

Отрицательное влияние пищевого ХС на липидный обмен менее значительно, чем потребление насыщенных жиров. Оно проявляется только в случаях, если пищевой ХС поступает в организм в значительных количествах, причем снижение его потребления на 100 мг в сутки уменьшает содержание ХС всего на 1 %. Поэтому при разъяснении пациентам принципов здорового питания важно подчеркивать необходимость потребления с пищей именно насыщенных жиров.

Целесообразно не преувеличивать необходимость ограничения в потреблении яиц, поскольку они служат дешевым и ценным источником многих пищевых веществ. Следует существенно снизить потребление трансизомеров жирных кислот. С этой целью рекомендуется заменять твердые маргарины и кулинарные жиры на растительное масло и мягкие маргарины I (B). Разнообразные свежие фрукты и овощи необходимо употреблять несколько раз в день в общем количестве не менее 400 г, не считая картофеля. Мясо и мясные продукты с высоким содержанием жира целесообразно заменять бобовыми, рыбой, птицей или тощими сортами мяса. Молоко и молочные продукты с низким содержанием жира и соли (кефир, кислое молоко, сыр, йогурт) следует потреблять ежедневно. Доля

сахара в суточном рационе, в т.ч. сахара, содержащегося в продуктах питания, не должна превышать 10 % общей калорийности. Общее потребление соли, включая соль, содержащуюся в хлебе, консервированных продуктах, не должно превышать 6 г (1 чайная ложка) в сутки. Эта рекомендация особенно важна для больных артериальной гипертензией. Жирную морскую рыбу (лосось, тунец, скумбрия) следует употреблять не реже двух раз в неделю. В этих сортах рыбы содержится необходимое количество омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК), которые играют важную роль в профилактике атеросклероза.

При рекомендации пациентам с ХБП диеты необходимо учитывать ее стадию и связанные с ней нарушения. При нарастании стадии ХБП необходимо проводить коррекцию уровня потребляемого белка (мяса, рыбы, яиц и др.), поступающих с пищей в организм кальция, калия, магния, натрия, фосфора. Эти изменения влекут за собой ограничение употребления в суточном рационе овощей и фруктов.

Больным с ГЛП рекомендуется ежедневно уделять 30 минут физическим упражнениям средней интенсивности.

Гиполипидемическая терапия на сегодняшний день является одним из важнейших элементов нефропротективной стратегии, призванной тормозить прогрессирование ХБП, предупреждая или надолго откладывая развитие почечной недостаточности.

В различных ситуациях используются препараты, препятствующие всасыванию липидов в кишечнике, – секвестранты желчных кислот, неспецифические энтеросорбенты, специфические энтеросорбенты ХС, препараты, усиливающие катаболизм ТГ, – фибраты и препараты, снижающие выработку ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), – производные никотиновой кислоты. Актуальна и комбинированная терапия с использованием препаратов разных групп. Однако при комбинированной терапии, при всей ее актуальности,

приходится учитывать почечный метаболизм фибратов, необходимость корректировки дозы и очень тщательного мониторинга в связи с повышенным риском развития рабдомиолиза. Помимо лекарственной терапии, для коррекции ГЛП в труднокурабельных случаях применяют экстракорпоральное удаление липопротеинов.

Краеугольным камнем терапии дислипидемии при ХБП являются конкурентные ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, катализирующего трансформацию ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту на начальных этапах синтеза ХС в клетках печени, – статины. Эти препараты не только способствуют нормализации липидного спектра и тем самым препятствуют развитию атеросклероза, но и, уменьшая накопление липидов в почках, угнетают пролиферацию мезангиальных клеток и развитие гломерулосклероза.

Больные с ХБП, получающие монотерапию статинами, имеют повышенный риск миопатии и рабдомиолиза. Для пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <15 мл/мин рекомендуют назначать аторвастатин, так как лишь 2 % препарата выводится почками. Альтернативная терапия – назначение флувастатина в дозе 40 мг/сут. В рандомизированных исследованиях [4D (аторвастатин 20), AURORA (розувастатин 10)] у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе, не наблюдали снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании SHARP комбинация симвастатина с эзетимибом у больных с различной степенью ХПН на 16 % снижала частоту сердечно-сосудистых осложнений и не вызывала серьезных побочных явлений.

Следовательно, в арсенале врача должны быть три варианта назначения статинов у больных с ХПН: аторвастатин в дозе 10–20 мг, флувастатин в дозе 40 мг, симвастатин (20 мг) в комбинации с эзетимибом (10 мг). Естественно, в этих случаях терапию необходимо начинать с

минимальных доз перечисленных препаратов при тщательном контроле уровня ферментов: аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК). Стадия ХБП – фактор риска развития ССЗ, поэтому основной целью терапии являются снижение уровня ХС и повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВН). Статины замедляют прогрессирование почечной дисфункции и отодвигают время терминальной стадии ХБП, требующей проведения диализа (Ша С). Статины показаны при выраженной протеинурии (> 300 мг/день), т.к. они снижают ее уровень (Ша В). Гиполипидемическая терапия у больных с ХБП должна сопровождаться достижением уровня ХС-ЛНП $< 1,8$ ммоль/л (менее 70 мг/дл) (Ша С).

По существующим научным данным и большому клиническому опыту применения статинов в рекомендуемых дозах, они не вызывают микроальбуминурию и протеинурию. Не установлено связи между приемом статинов и повреждением почечных канальцев и почечных клубочков. Отсутствует связь между приемом статинов и гематурией. В отдельных исследованиях приведены указания на нефропротективные свойства статинов.

Таким образом, возрастающая заболеваемость ХБП, с присущим этим пациентам повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий и смерти, требует контроля тяжелых расстройств обмена липопротеинов, свойственных почечной патологии. Статины являются краеугольным камнем терапии для большинства пациентов с ХБП. Применение статинов у этих больных относительно безопасно и перспективно в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений практически для всех категорий больных, за исключением диализных пациентов.

Список литературы

1. *Ho-dac-Pannekeet M.M., Weiss M.F., Waart D.R. et al.* Analysys of non enzymatic glycosylation *in vivo*: impact of different dialysis solutions // *Perit. Dial. Int.* 1999. Vol. 19. № 2. P. 68–74.
2. *Foley, R.N.* The prognostic importance of left ventricular geometry in the uremic cardiomyopathy / R.N. Foley, P.S. Parfrey, I.D. Harnett // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995. Vol. 5. P. 2024–2031.
3. *Jones, C.A.* Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey / C.A. Jones., G.M. McQuillanKusek et al. // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. № 32. P. 992–999.
4. *Kang, D.H.* Role of microvascular endothelium in progressive renal disease / D.H. Kang, J. Kanellis, C. Hugo et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. № 13. P. 806–816.
5. *Levey, A.S.* Cardiovascular disease in chronic renal disease / A.S. Levey, G. Eknoyan // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14. P. 828–833.
6. *O’Riordan, E.* Endothelial cell dysfunction: the syndrome in mankind / E. O’Riordan, J. Chen, S. Brodsky et al. // *Kidney Int.* 2005. № 67. P. 1654–1657.
7. *Ridker, P.M.* C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women / P.M. Ridker, J.E. Buring, N.R. Cook, N. Rifai // *Circulation.* 2003. № 107. P. 391–397.
8. *Агранович, Н.В.* Особенности течения хронического пиелонефрита у лиц пожилого и старческого возраста / Н.В. Агранович, С.А. Кнышова // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2011. № 4. С. 85–87.
9. *De Caterina R.* N-3 fatty acids in cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* 2011, 364 (25), 2439–2450.
10. *Khajehdehi P.* Lipid-lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients // *J. Ren. Nutr.* 2000, 10 (4), 191–195.
11. *Bowden R.G., Wilson R.L., Gentile M., Ounpraseuth S., Moore P., Leutholtz B.C.* Effects of omega-3 fatty acid supplementation on vascular access thrombosis in polytetrafluorethylene grafts // *J. Ren. Nutr.* 2007, 17 (2), 126–131.
12. *Svensson M., Schmidt E.B., Jorgensen K.A., Christensen J.H.* N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1 (4), 780–786.
13. *Kwak B., Mulhaupt F., Myit S., Mach F.* Statins as a newly recognized type of immunomodulator // *Nat. Med.* 2000, Dec.; 6: 1399–1402.
14. *Palinski W.* Immunomodulation: a new role for statins? // *Nature Med.* 2000; 12: 1311–1312.
15. *Rosenson R.S., Tangney C.C., Casey L.C.* Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin // *Lancet.* 1999; 353: 983–984.
16. *Krane V., Winkler K., Drechsler C., Lilienthal J., Marz W., Wanner C.* Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis // *Kidney Int.* 2008, 74: 1461–1467, 387.
17. *Nutescu E.A., Shapiro N.L.* Ezetimibe: A Selective Cholesterol Absorption Inhibitor // *Pharmacotherapy.* 2003. Vol. 23, № 11. P. 1463–1474.
18. *Sager P.T., Melani L., Lipka L. et al.* Effect of coadministration of ezetimib and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein // *Amer. J. Cardiology.* 2003. Vol. 92, № 12. P. 1414–1418.

19. *Herzog C.A.* How to manage the renal patient with coronary heart disease: The agony and the ecstasy of opinion-based medicine // *J. Am Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2556. Simvastatin for Secondary Prevention of All-Cause Mortality and Major Coronary Events in Patients With Mild Chronic Renal Insufficiency // *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 4, Issue 3, P. 373–382.
20. *Harper C.R., Jacobson T.A.* Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (25): 2375–2384.
21. *Chapman M.J.* Pharmacology of fenofibrate // *Am. J. Med.* 1987; 83: 21–25.
22. *Westphal S., Dierkes J., Luley C.* Effects of fenofibrate and gemfibrozil on plasma homocysteine // *Lancet.* 2001; 358: 39–40.
23. *Davidson M.H., Armani A., McKenney J.M., Jacobson T.A.* Safety considerations with fibrate therapy // *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 3–18.
24. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemia in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (S. 3): S1–S237.
25. *Landray M., Baigent C., Leaper C. et al.* The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UKHARP-II) study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 385–395.