

АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская*, С.В. Виллевалде, А.Е. Соловьева, И.М. Амирбегишвили
Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, Миклухо-Маклая ул., 6

Хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском. ХБП характеризуется ускоренным старением сосудов, в которых связанное с возрастом повышение артериальной жесткости усугубляется рядом связанных с уреимией процессов. Повышенная жесткость артерий связана со структурными и функциональными нарушениями, а также с увеличением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП.

Повышенная артериальная ригидность выявляется уже на начальной стадии хронической болезни почек. Анализируются современные представления о механизмах повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ХБП, факторах, способствующих утрате эластичности артерий, последствиях повышения артериальной ригидности. Представлены данные, иллюстрирующие двусторонний характер взаимосвязи ХБП и артериальной ригидности, механизмы ускорения прогрессирования артериальной ригидности при ХБП.

Ключевые слова: артериальная жесткость, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):83-91

Arterial stiffness and chronic kidney disease: causes and consequences

J.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya*, S.V. Villevalde, A.E. Soloveva, I.M. Amirbegishvili
Peoples' Friendship University of Russia. Mikluho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Chronic kidney disease (CKD) is associated with increased cardiovascular risk. CKD is characterized by accelerated aging of vessels in which the age-related arterial stiffness increase is exacerbated by a number of uremia-related processes. Increased arterial stiffness is associated with structural and functional disorders, as well as with the increase in cardiovascular mortality in patients with CKD. Increased arterial stiffness is diagnosed at an early stage of CKD. Modern understanding of the mechanisms of increased risk of cardiovascular complications in CKD, the factors contributing to the loss of elasticity of the arteries, arterial stiffness increase consequences are analyzed. Data illustrating the two-way interaction between CKD and arterial stiffness and mechanisms of accelerated progression of arterial stiffness in CKD are presented.

Key words: arterial stiffness, cardiovascular disease, chronic kidney disease

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):83-91

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kotovskaya@bk.ru

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском. Основные причины смерти пациентов с ХБП – сердечная недостаточность и нарушения сердечного ритма [1]. Повышение артериальной ригидности является отличительным признаком ХБП и ассоциируется с неблагоприятными изменениями структуры и функции сердца, которые могут предрасполагать к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых причин.

Повышенная артериальная ригидность выявляется уже на начальной стадии хронической болезни почек, столь широко распространенной в развитых странах мира [1]. Механизмы, лежащие в основе этих изменений, несомненно, многообразны, однако их понимание имеет первостепенное значение в отношении разработки новых терапевтических стратегий по предотвращению и даже регрессу этих патофизиологических взаимодействий.

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Медицинского факультета РУДН

Котовская Юлия Викторовна – д.м.н., профессор, профессор той же кафедры

Виллевалде Светлана Вадимовна – д.м.н., доцент, профессор той же кафедры

Соловьева Анжела Евгеньевна – ординатор той же кафедры

Амирбегишвили Ирма Михайловна – докторант той же кафедры

Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск

Хроническая болезнь почек, независимо от наличия от других факторов риска, повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний обратно пропорционально скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при уровне <60, 1 мл/мин/1,73м² [2] и, возможно, <90 мл/мин/1,73м² [3]. Пациенты с ХБП имеют гораздо большую вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, чем от прогрессирования ХБП и развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) с необходимостью гемодиализа или трансплантации почки.

И хотя сердечно-сосудистый риск при ТПН максимален, общее бремя нагрузки на систему здравоохранения сердечно-сосудистых заболеваний на фоне начальной стадии ХБП существенно больше. Распространенность ХБП в развитых странах составляет 13% и возрастает [4]. Такое повышение сердечно-сосудистого риска при ХБП не может быть объяснено наличием лишь «традиционных» факторов риска, многие из которых связаны с выживаемостью таких больных. Научные исследования в этой области существенно отстают как в качественном, так и в количественном отношении. Это отчасти может быть связано с тем, что согласованное определение ХБП длительное время отсутствовало. Эта проблема была преодолена принятием классификации K/DOQI (Kidney/Dialysis Outcome Quality Initiative) [5].

Несмотря на то, что около 50% всех причин смерти при ТПН составляют сердечно-сосудистые заболевания, только 18% из них приходится на состояния, свя-

занные с окклюзией артерий (такие как инфаркт миокарда), остальные же относятся к внезапной сердечной смерти, аритмогенным причинам и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6]. Сердечная недостаточность является основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП, что в три-четыре раза выше, чем у пациентов без последней.

Таким образом, появляется все больше доказательств того, что ведущей причиной сердечно-сосудистой смертности в обеих группах (и при ТПН, и при начальной стадии ХБП) выступает структурная патология сердца, лежащая в основе ХСН и внезапной сердечной смерти, а не окклюдующее поражение коронарных артерий. Многие данные свидетельствуют о том, что основной причиной этой структурной патологии сердца является повышенная жесткость артерий.

Сосудистая патология при хронической почечной недостаточности

У пациентов с ХБП имеют место две различные сосудистые патологии – атеросклероз и артериосклероз. Атеросклероз – заболевание интимы с образованием фиброзно-атеросклеротической бляшки и окклюзией сосуда. При ХБП атеросклеротические поражения характеризуются повышенной кальцификацией бляшки и увеличением толщины интимы и меди. Артериосклероз является заболеванием среднего слоя сосудистой стенки и сопровождается увеличением содержания коллагена, кальцификацией, гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к соответствующей гипертрофии артериальной стенки и увеличению сосудистой жесткости. И хотя были установлены ассоциации между степенью артериальной жесткости и масштабом поражения атеросклеротическими бляшками [7], в последних исследованиях не удалось доказать существенного влияния традиционных факторов риска развития атеросклероза на развитие артериосклероза [8], предполагая альтернативные патофизиологические механизмы в основе этого процесса. Эндотелиальная дисфункция и патология интимы способствуют артериальной жесткости, однако соотношение между артериосклерозом и атеросклеротической болезнью еще недостаточно изучены.

Клиническое значение артериальной жесткости

Главная функция аорты и крупных артерий состоит в буферировании колебаний артериального давления (АД), возникающих в результате прерывистого выброса крови из полости левого желудочка. Высокоэластичная артериальная система обеспечивает устойчивый кровоток в большинстве тканей организма без воздействия пика систолического давления; этот механизм настолько эффективен, что практически пред-

отвращает снижение диастолического давления от восходящей аорты до периферических артерий. При потере способности к растяжимости аорта становится более ригидной и теряет способность вмещать объем крови, выброшенный из левого желудочка, что приводит к аугментации давления в систолу и увеличению пульсового давления. Часто цитируемым объяснением повышенного систолического давления, сопровождающегося увеличением сосудистой жесткости, является более быстрое возвращение отраженных волн от дистального сосудистого русла [9]. В соответствии с этой гипотезой в здоровых податливых артериях отраженные волны возвращаются в восходящий отдел аорты в диастолу, таким образом, приводя к усилению (аугментации) диастолического давления и коронарного кровотока, в то время как с возрастом в более жестких артериях отраженные волны возвращаются раньше – в систолу, увеличивая систолическое и пульсовое давление, и повышая постнагрузку на левый желудочек. Несмотря на всю привлекательность такой теории, в настоящее время имеются многочисленные свидетельства (например, недавно опубликованный мета-анализ [10]), показывающие, что отраженные волны приходят в систолу независимо от возраста. Эти данные, наряду с данными инструментальных методов регистрации отраженных волн, позволяют предполагать, что «амортизирующему эффекту», или модели Windkessel, имеется более значимое физиологическое объяснение.

Независимо от лежащего в основе механизма увеличения артериальной жесткости, воздействие на миокард, головной мозг и почки высокого систолического давления и большого колебания давления, приводит к гипертрофии миокарда и фиброзу, церебральному и почечному микрососудистому повреждению и повышению риска инсульта и почечной недостаточности (рис. 1). Кроме того, снижение диастолического давления уменьшает диастолическую коронарную перфузию и способствует субэндокардиальной ишемии и желудочковой ригидности, что также способствует большой зависимости от систолической коронарной перфузии и высокой уязвимости миокарда при снижении систолической функции сердца.

Функция сердца физиологически взаимосвязана с функцией артерий через желудочково-артериальное взаимодействие для обеспечения оптимальной работы сердца [11]. При повышении артериальной ригидности в полости левого желудочка повышается конечное систолическое давление, которое повышает напряжение на стенки левого желудочка в систолу и таким образом увеличивает их жесткость. Эти компенсаторные приспособления поддерживают эффективную сердечную деятельность за счет повышенной сократимости кардиомиоцитов в состоянии покоя, однако цена такого механизма – снижение сердечного резерва, нарушение диа-

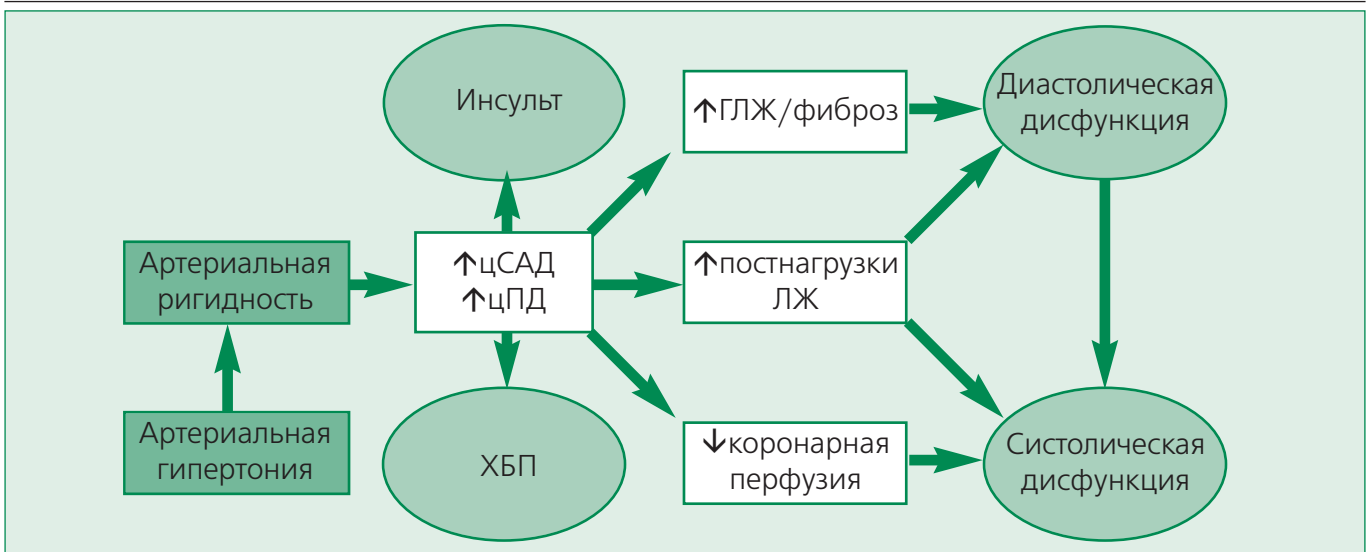


Рисунок 1. Последствия повышенной артериальной жесткости при ХБП

Повышение жесткости артерий приводит к увеличению систолического и пульсового АД, вызывая гипертрофию кардиомиоцитов, повышение постнагрузки на левый желудочек и снижение коронарной перфузии, в результате приводя к диастолической и систолической дисфункции, а в конечном счете – к застойной сердечной недостаточности. Повышение систолического и пульсового давления также способствует дальнейшему повреждению сосудов и увеличивает риск инсульта и прогрессирующего ухудшения функции почек

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; цСАД – центральное систолическое артериальное давление; цПД – центральное пульсовое давление

столоческой функции и ослабление сердечно-сосудистых реакций в ответ на изменения давления и нагрузки объемом, что приводит к гемодинамической нестабильности [11]. Потребность миокарда в кислороде также увеличивается, способствуя субэндокардиальной ишемии. Увеличение жесткости желудочков в дальнейшем ухудшает диастолическую коронарную перфузию путем компрессии коронарного микроциркуляторного русла, и хотя это общая черта заболеваний, сопровождающихся развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), такое явление часто определяется даже при нормальной толщине стенок левого желудочка. Снижение растяжимости аорты также коррелирует со снижением толерантности к физической нагрузке, несмотря на нормальную или повышенную систолическую функцию левого желудочка [12]. Таким образом, повышенная жесткость артерий вследствие ХБП может лежать в основе многих случаев сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, иначе известной как диастолическая сердечная недостаточность.

Нарушение функции левого желудочка на начальных стадиях ХБП

Изменения структуры левого желудочка выявляются почти у всех больных, начинающих диализ; у 70-80% по данным эхокардиографии определяется ГЛЖ. Нарушение функции левого желудочка, ассоциированной с начальной стадией ХБП, и ее взаимосвязь с артериальной жесткостью были изучены относительно недавно [13]. В сравнении с контрольной группой пациенты со

2 и 3 стадией ХБП имели нарушение релаксации желудочков, повышение конечной диастолической жесткости, конечного диастолического давления левого желудочка и объема левого предсердия (рис. 2) [13].

Прослеживается взаимосвязь между структурно-функциональным состоянием сердца и сосудов. Так, на начальных стадиях ХБП повышение жесткости аорты приводит к повышению жесткости левого желудочка.

Систолическая дисфункция левого желудочка также распространена при ТПН, но считается довольно редкой на начальных стадиях ХБП. Мы показали, что у нормотензивных пациентов со 2 и 3 стадией ХБП и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на нормальные показатели функции левого желудочка в соответствии с общепринятыми эхокардиографическими критериями, измеренные максимальная систолическая деформация и скорость деформации были субнормальными с доказанным нарушением продольной деформации тканей [14]. Эти нарушения связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми осложнениями на более поздних стадиях ХБП.

Артериальная ригидность и смертность

Повышение артериальной ригидности, систолического и пульсового давления – характерные особенности стареющей популяции. Они являются независимыми факторами риска смертности и развития ХСН. Скорость распространения пульсовой волны в аорте – широко используемый показатель артериальной жесткости – является мощным независимым предиктором смертно-



Рисунок 2. Ассоциация ХБП 2-3 стадии с жесткостью аорты и повышением жесткости ЛЖ (117 пациентов с ХБП 2-3 стадии, без СД и ССЗ; 40 пациентов контроля)

Артериальный эластанс – производное конечного систолического давления/ударный объем, коррелирует с артериальной нагрузкой. Конечный систолический эластанс – производное артериального давления, ударного объема, времени предизгнания и времени изгнания. Конечный диастолический эластанс – производное скорости раннего диастолического наполнения и объема наполнения в диастолу
 ХБП – хроническая болезнь почек; ЛП – левое предсердие

сти от всех причин и сердечно-сосудистых событий при ТПН, артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете у пожилых и в общей популяции [15]. И риск сердечно-сосудистых заболеваний, и артериальная жесткость увеличиваются даже при незначительном снижении функции почек. Растяжимость аорты, оцененная при помощи сердечной магнитно-резонансной томографии, уменьшается у пациентов с 2 и 3 стадией недиабетической ХБП по сравнению с группой контроля [13]. Понимание потенциальных механизмов, лежащих в основе повышенной артериальной жесткости при ХБП, имеет первостепенное значение для разработки стратегий по предотвращению или регрессу этих патофизиологических процессов (рис. 3).

Механизмы повышения жесткости артерий, связанные с ХБП

Увеличение жесткости артерий с возрастом

Биомеханические свойства артерий в значительной степени зависят от относительного количества коллагена и эластина – основных структурных белков внеклеточного матрикса. Многочисленные исследования показали, что крупные артерии становятся жесткими с возрастом, с гиперпродукцией аномальных коллагеновых

волокон и относительной потерей эластина из внеклеточного матрикса. Тонкий эластиновый слой становится прерывистым, с признаками фрагментации и кальцификации, в то время как молекулы коллагена постепенно приобретают поперечные связи. Основной нерешенный вопрос – являются ли эти изменения действительно зависящими от времени или отражают воздействие факторов риска, перечисленных ниже. Кроме того, остается неизвестным возможное влияние возрастного снижения скорости клубочковой фильтрации на артериальную жесткость. Последние экспериментальные данные свидетельствуют о том, что препараты-доноры оксид азота могут уменьшать относительную потерю эластина, что происходит с возрастом, и положительно влиять на функцию эндотелия и гипертрофию сердца, независимо от уровня АД [16]. Эти лекарства, возможно, имеют некоторый потенциал по предотвращению или даже регрессу артериальной жесткости, связанной со старением и ХБП.

Изменения во внеклеточном матриксе

Данные о нарушениях в структуре внеклеточного матрикса при ХБП получены в исследованиях у крыс с субтотальной нефрэктомией, у которых толщина стенки

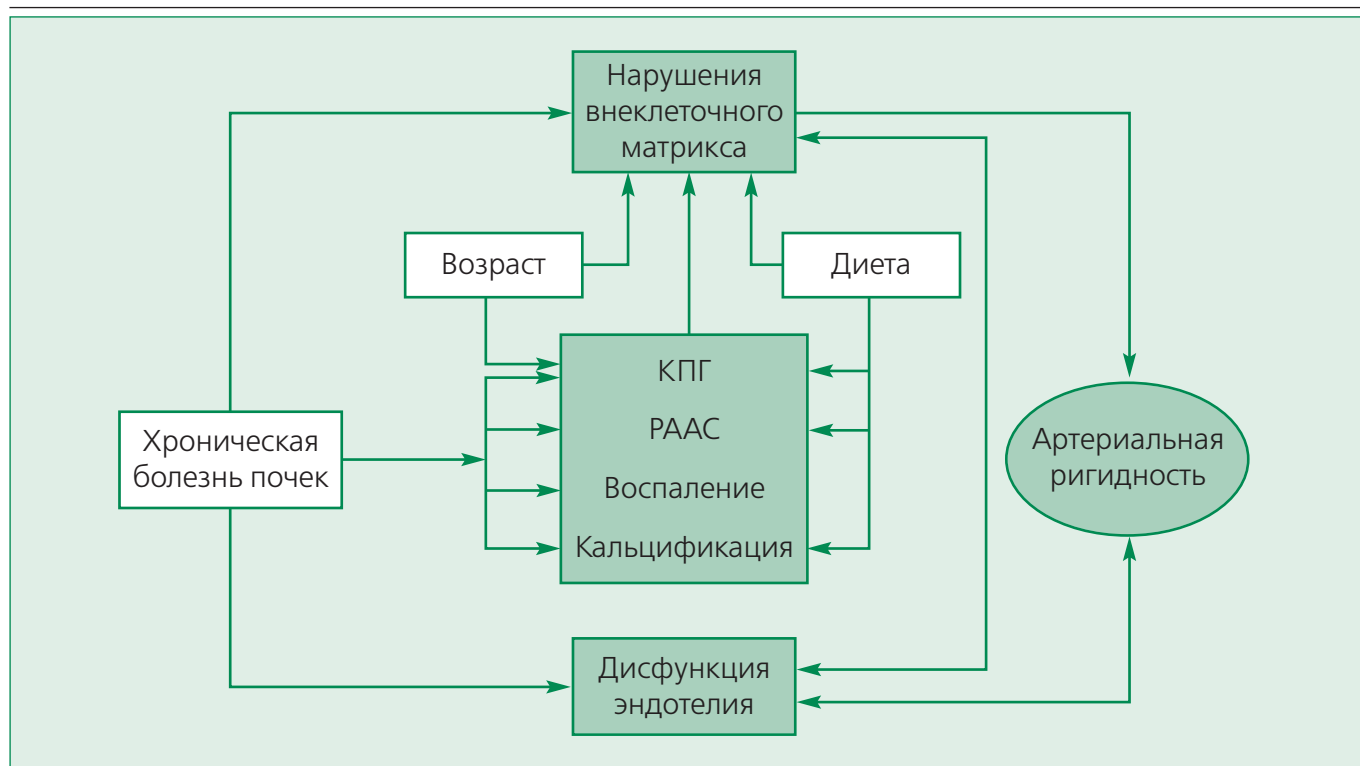


Рисунок 3. Потенциальные механизмы повышенной жесткости артерий при ХБП

Конечные продукты гликозилирования (КПГ), активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) хроническое воспаление и кальцификация сосудов, способствующие изменениям во внеклеточном матриксе и эндотелиальной дисфункции – характерные признаки ХБП. Кальцификация сосудов тесно связана с ХБП – нарушением минерализации костной ткани и увеличением уровня фосфатов (PO_4). Некоторые из этих особенностей, также свойственных для процесса старения, ускорены у пациентов с ХБП. Также они зависят от рациона питания, в частности – от высокосолевой диеты и повышенного потребления фосфатов

аорты была значительно больше, чем в группе контроля [17]. Объем внеклеточного матрикса был увеличен, эластичные волокна были меньше, и определялись коллагеновые «острова». Гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) было больше по количеству, они были крупнее, с ультраструктурными изменениями, которые предполагают повышение секреторной активности. Пока не изучены изменения артериальной микроструктуры у человека при ХБП, но в коронарных артериях у больных с ХБП показано увеличение толщины медиа и снижение площади просвета сосудов в сравнении с группой без ХБП [18]. К настоящему времени не определены механизмы, лежащие в основе изменений внеклеточного матрикса при ХБП. Возможно влияние матричных металлопротеиназ (ММП) – эндопептидаз, участвующих в регуляции внеклеточного матрикса и производстве сосудистых и воспалительных клеток [1]. Увеличение ММП усиливает выработку коллагена и метаболизм эластина в результате ферментативного разрушения сшивок, вызывая разрыхление и ослабление внеклеточного матрикса. Доксизиклин, неспецифический ингибитор ММП, увеличивает целостность эластических волокон и уменьшает артериальную жесткость в животных моделях с синдромом Марфана [19].

Имеются данные, подтверждающие механизмы влияния ММП у пациентов с АГ, а также ХБП. Сосудистое действие ММП у больных с ТПН увеличивается по сравнению со здоровыми, подтверждая потенциальную возможность для разработки будущих терапевтических вмешательств с использованием ингибиторов ММП [20].

Роль конечных продуктов гликирования

Необратимые ковалентные сшивки коллагена и эластина с углеводами или карбонильными соединениями через неферментативное гликирование приводит к образованию конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Такое пост-синтетическое гликирование интенсивно происходит при нарушении толерантности к глюкозе и сахарном диабете и, в меньшей степени, при старении, хотя неясно, является ли это неизбежным или же это следствие воздействия таких факторов, как окислительный стресс и воспаление [21]. Коллаген становится жестким и менее восприимчивым к медленной гидролитической деградации; гликозилирование может также влиять на артериальную жесткость путем образования активных форм кислорода и дезактивации оксида азота, содействуя эндотелиальной дисфункции.

Уровни циркулирующих КПГ прямо коррелируют с сывороточным креатинином у пациентов с диабетической и недиабетической ХБП [22,23]. Конечные продукты гликозилирования накапливаются при ТПН, что продемонстрировано при аутофлуоресценции кожи, и независимо связаны с повышением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и со смертностью [24]. Хотя имеются некоторые предположения, что КПГ влияют на артериальную жесткость при ХБП, это далеко не единственный механизм ее развития. Применение блокаторов сшивок КПГ у больных гипертензией и у пожилых демонстрирует значительное снижение жесткости артерий и эндотелиальной дисфункции [25,26]. Дальнейшие исследования определяют, является ли использование этих препаратов или ограничение приема с пищей КПГ, эффективным способом снижения артериальной жесткости у больных ХБП.

Эндотелиальная дисфункция

Дисфункция эндотелия, характеризующаяся нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации или усилением эндотелий-зависимой вазоконстрикции, в значительной степени связана с повышением жесткости артерий у здоровых лиц. Эндотелиальная дисфункция выявлялась у пациентов с ХБП в сравнении с группой контроля [27]. Это может отражать относительно высокий уровень окислительного стресса и наличие факторов риска, в том числе АГ, у пациентов с ХБП, и также может рассматриваться снижение почечного клиренса уремических токсинов, такого как асимметричный диметиларгинин (АДМА) [28]. АДМА вместе с его структурным изомером – симметричным диметиларгинином, дозозависимо ингибирует синтез оксида азота *in vitro* и увеличивает базальный тонус сосудов и АД у человека [28,29]. Высокие плазменные уровни АДМА ассоциированы с повышением толщины интима-медиа сонной артерии и ее прогрессированием у пациентов с ТПН [30].

Эндотелины, синтезируемые клетками эндотелия, обладают мощным сосудосуживающим действием на ГМК сосудов. Они участвуют в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирования ХБП. Инфузия эндотелина-1 у здоровых людей с увеличением его плазменных уровней до уровня как при ТПН, связана со значительным увеличением СРПВ, центрального систолического и пульсового давления [31]. Короткодействующие антагонисты рецепторов эндотелина у пациентов с недиабетической ХБП редуцируют протеинурию и артериальную жесткость независимо от снижения АД [32]. Долгосрочное влияние антагонистов эндотелина на артериальную жесткость и сердечно-сосудистый риск у больных ХПН еще не определены, однако появляется все больше доказательств преимуществ примене-

ния антагонистов эндотелина в лечении резистентной АГ, возможно, за счет прямого воздействия на артериальную жесткость [33].

Восполнение глутатиона с использованием N-ацетилцистеина, дешевой и хорошо переносимой пищевой добавки, улучшает функцию эндотелия и сердечно-сосудистые исходы в двух небольших исследованиях у пациентов с ТПН, что делает оправданной дальнейшую оценку его потенциала в снижении жесткости артерий [34,35].

Хотя считается, что дисфункция эндотелия способствует артериальной жесткости, исследования культивируемых эндотелиальных клеток *in vitro* позволяют предположить, что со временем жесткие артерии уменьшают биодоступность оксида азота путем снижения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы; поэтому артериальная жесткость может постоянно сохраняться сама собой. Новые агенты, такие как грелин, по-видимому, улучшают эндотелиальную дисфункцию, а их использование, возможно, является потенциально перспективным направлением для дальнейших исследований при ХБП [36].

Хроническое воспаление

Несмотря на то, что традиционно хроническое воспаление рассматривается как фактор риска для атеросклероза, существует четкая связь между воспалением и артериальной жесткостью, о чем свидетельствует наблюдение пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой, а также исследования воспалительных маркеров и СРПВ в здоровой популяции [37]. В частности, оцененное с помощью позитронно-эмиссионной томографии воспаление аорты взаимосвязано с СРПВ [38]. Длительное применение иммуносупрессивных препаратов при воспалительных заболеваниях связано со снижением суррогатных маркеров сердечно-сосудистого риска, что может стать потенциальным средством лечения, хотя следует соблюдать осторожность ввиду возможных осложнений такой терапии [39].

Ускорение кальцификации артерий у животных с моделью ХБП при воспалительной дегградации эластина внеклеточного матрикса обосновывает планирование исследований роли иммунодепрессии и селективного ингибирования фермента эластазы в качестве терапевтических вмешательств по снижению артериальной жесткости [40].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, а также способствует воспалению внутриклеточных супероксидов и воспалительных цитокинов путем стимулирования продукции ГМКС [41]. Кроме того, он вызывает ремоделирование сосудов вследствие гипер-

трофии и пролиферации ГМКС, увеличения синтеза коллагена и производства ММП [42]. На это ремоделирование внеклеточного матрикса можно воздействовать ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) также дозозависимо ингибируют образование КПП *in vitro*, возможно, путем снижения генерации активных форм кислорода и реактивных карбонильных соединений.

Краткосрочное и долгосрочное ингибирование РААС при лечении ИАПФ и БРА связано со снижением артериальной жесткости, но почти всегда сопровождается снижением АД. Относительное значение АД трудно отличить от прямого воздействия на ткани, описанного выше. В продольном исследовании пациентов, находящихся на гемодиализе и получавших ИАПФ, снижение АД в сочетании со снижением СРПВ было связано со снижением сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [43]. Такие преимущества в исходах отсутствовали у пациентов с неизменной СРПВ, несмотря на снижение АД, подкрепляя теорию АД-независимого снижения риска ТПН под влиянием ингибиторов РААС. Кроме того, пилотное исследование у 25 пациентов с 2 и 3 стадией ХБП показали, что лечение БРА улучшало податливость малых артерий.

Уровень альдостерона, который часто остается высоким, несмотря на лечение ИАПФ и БРА, коррелирует с артериальной жесткостью у мужчин с АГ независимо от АД [44]. Альдостерон увеличивает жесткость артерий независимо от напряжения сосудистой стенки в эксперименте у крыс с субтотальной нефрэктомией, получавших высокосолевую диету, а эти эффекты блокируются под влиянием антагониста минералокортикоидных рецепторов (МР) эплеренонона [45]. Активация МР ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией и активацией генов ГМКС, участвующих в сосудистом фиброзе, воспалении и кальцификации. Кроме того, альдостерон активирует экспрессию и увеличивает чувствительность сосудистых рецепторов ангиотензина у крыс [46]. Антагонист МР спиронолактон ингибирует ангиотензин II-опосредованную пролиферацию ГМКС *in vitro*, снижает аортальное и миокардиальное накопление коллагена и уменьшает окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию. У крыс с субтотальной нефрэктомией спиронолактон уменьшает протеинурию, АД и гипертрофию миокарда [47]. Эти исследования подчеркивают влияние альдостерона на развитие сердечно-сосудистого и почечного повреждения в животных моделях ХБП.

Имеются ограниченные данные, демонстрирующие влияние антагонистов МР на артериальную жесткость у больных с ХБП [1]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании добавление спиронолактона к ИАПФ/БРА при лечении пациентов со 2

и 3 стадией ХБП значительно снижает артериальную жесткость и массу миокарда левого желудочка, что подтверждает гипотезу о том, что альдостерон является основным медиатором артериальной жесткости и гипертрофии левого желудочка при ХБП [48]. Однако наблюдаемое в исследовании значительное снижение АД, не может полностью исключить влияние гипотензивного эффекта на артериальную жесткость. Для определения, связано ли лечение антагонистами МР с улучшением клинических исходов у пациентов с ХБП, требуются более масштабные исследования.

Недавний мета-анализ использования блокаторов РААС (либо ИАПФ, либо БРА) при ХБП выявил значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и развития сердечной недостаточности по сравнению с плацебо, хотя отсутствовало снижение сердечно-сосудистой смертности или смертности от всех причин [49]. Механизмы в основе улучшения сердечно-сосудистых исходов не определены, но оценка параметров артериальной жесткости у таких больных может оказаться весьма информативной.

Диета

Наблюдательные исследования подчеркивают важность факторов внешней среды, таких как высокосолевая диета, в развитии АГ и сосудистой ригидности. Диетический натрий усиливает возрастные изменения сосудов, способствуя гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов и увеличению их тонуса, а также увеличивает выработку связей коллагена и облегчает альдостерон-индуцированный окислительный стресс и воспаление [50]. В присутствии альдостерона небольшое увеличение концентрации натрия в плазме снижает степень выброса оксида азота и увеличение жесткости эндотелиальных клеток *in vitro*. Ограничение потребления натрия при АГ эффективно снижает артериальную жесткость [51]. Рацион восточной диеты относительно богат окислителями, конечными продуктами гликирования и биодоступными фосфатами, метаболизируемыми и экскретируемыми почками, поэтому последние накапливаются при ХБП [52].

Влияние пищевых ингредиентов, таких как натрий, фосфаты и прооксидантные соединения, на структуру и функцию артерий у пациентов с и без ХБП мало изучено и является областью для дальнейших исследований.

Сосудистая кальцификация и нарушения костного и минерального обмена

Сосудистая кальцификация, связанная с ХБП, играет важную роль в патогенезе артериальной ригидности. Степень кальцификации артерий коррелирует с выраженностью артериальной жесткости независимо от возраста и АД при ТПН и ХБП и является мощным пре-

диктором смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности при ТПН [53,54].

Кальцификация сосудов относится к отложению минерального фосфата кальция (гидроксиапатита) в сердечно-сосудистых тканях. Кальцификация артерий уже давно считается пассивным процессом, но в настоящее время достаточно убедительных доказательств активной регуляции этого процесса, включая активацию прямого остеогенного гена и супрессию ингибиторов кальцификации.

Воздействие на ГМКС высокими концентрациями внутриклеточного кальция и фосфата *in vitro* приводит к их фенотипической специализации в тип остеогенных клеток и к активации генов, содействующих минерализации матрицы и отложению кальция. Остеогенная дифференцировка обусловлена активацией транскрипционных факторов, таких как *core-binding factor* α_1 (*cbfa 1*) и костного морфогенетического белка, контролирующих экспрессию остеогенных белков – остеокальцина, остеоонектина и щелочной фосфатазы [55].

Активация транскрипционных факторов индуцирует гиперфосфатемию, что широко распространено на поздних стадиях ХБП [55]. Натрий-зависимый фосфатный котранспортер, *Pit-1*, облегчает проникновение неорганического фосфата в ГМКС, что дозозависимо стимулирует экспрессию *cbfa 1*. Остеогенные белки экспрессируются ГМКС после воздействия на них уремиической сыворотки *in vitro*; это происходит независимо от концентрации фосфатов; возможно, что уремиическая среда через окислительный стресс непосредственно индуцирует сосудистую кальцификацию.

Потеря ингибиторов минерализации, таких как фетuin А, остеопротегерин и матричный G1a протеин связана с прогрессивной артериальной и внесосудистой кальцификацией мягких тканей [56]. Уровни матричного G1a протеина обратно пропорционально коррелируют с тяжестью кальцификации коронарных артерий. В перекрестном исследовании пациентов с ТПН уровень фетуина был ниже, чем у здоровых людей, и ассоциировался с повышенной сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин [57]. Утрата этих ингибиторов *in vivo* может способствовать развитию кальцификации даже при относительно низких концентрациях фосфата, что подтверждается ассоциацией умеренно повышенного уровня фосфатов (на уровне верхней границы нормы) с высокой распространенностью коронарного, аортального и клапанного кальциноза, зависящего от концентрации витамина Д и парашитовидных гормонов у пациентов с ХБП.

Препараты, связывающие фосфат кальция, и витамин Д, используемые для лечения костных и мине-

ральных расстройств при ХБП, могут способствовать гиперкальциемии и последующей кальцификации мягких тканей. Терапия витамином Д, однако, связана со снижением сердечно-сосудистой смертности в наблюдательных исследованиях при ТПН. Это может отчасти объясняться снижением сосудистой кальцификации через подавление синтеза *cbfa 1*. Гиперпаратиреоз, обычно развивающийся при ХБП, может также способствовать сосудистой кальцификации [58]. Рецепторы паратгормона присутствуют на ГМКС, а паратиреоидэктомия связана со снижением отложения кальция. Гиперпаратиреоидизм прочно ассоциируется с АГ, повышенной жесткостью артерий, ГЛЖ, миокардиальным фиброзом, нарушением сократительной способности сердечной мышцы, нарушением функции эндотелия и сердечно-сосудистой смертностью.

Сывороточные уровни фосфата в пределах референсных значений связаны с сердечно-сосудистой смертностью в общей популяции и у пациентов с ХБП, трансплантацией почки и ТПН. В экспериментах на животных с моделью ХБП было выявлено, что высокофосфорная диета и гиперфосфатемия вызывают фиброз сердца и утолщение артериальной стенки [59]. Важность сосудистой кальцификации как детерминанты артериальной жесткости предполагает, что подавление или ингибирование этого процесса может быть очень эффективным в поддержании функции артерий. Имеется целый ряд перспективных терапевтических мишеней, уже доступны фосфат-связывающие агенты. Результаты исследований в отношении определения их влияния на маркеры сосудистой кальцификации и параметры артериальной жесткости могут иметь важное значение по управлению сердечно-сосудистым риском у пациентов с ХБП.

Заключение

Повышенная жесткость артерий связана со структурными и функциональными сердечными нарушениями, а также с увеличением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП. ХБП характеризуется ускоренным старением сосудов, в которых связанное с возрастом повышение артериальной жесткости усугубляется рядом связанных с уреимией процессов. Уменьшением воздействия на сосудистую систему процессов, которые вызывают структурные и функциональные изменения, мы сможем замедлить прогрессирование артериальной жесткости и снизить связанный с ХБП высокий сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Colin D., Jonathan N., Richard P., et al. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart* 2010; 96: 817-23.
- Go A., Chertow G., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- Van Biesen W., De Bacquer D., Verbeke F., et al. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J* 2007; 28: 478-83.
- Coresh J., Selvin E., Stevens L., et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047.
- Levey A., Eckardt K., Tsukamoto Y., et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
- United States renal data system, Annual data report 2006. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2006.
- van Popele N., Grobbee D., Bots M. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the rotterdam study. *Stroke* 2001; 32: 454-60.
- Cecelj M., Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension* 2009; 54: 1328-36.
- Franklin S., Gustin W., Wong N. et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The framingham heart study. *Circulation* 1997; 96: 308-15.
- Baksi A., Treibel T., Davies J. et al. A Meta-analysis of the mechanism of blood pressure change with aging. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2087-92.
- Chen C., Nakayama M., Nevo E. et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1221-7.
- Hundley W., Kitzman D., Morgan T. et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 796-802.
- Edwards N., Ferro C., Townend J. et al. Aortic distensibility and arterial/ventricular coupling in early chronic kidney disease: a pattern resembling heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2008; 94: 1038-43.
- Edwards N., Hirth A., Ferro C. et al. Subclinical abnormalities of left ventricular myocardial deformation in early-stage chronic kidney disease: the precursor of uremic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 1293-8.
- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
- Dovinova I., Cacaniyova S., Faberova V. et al. The effect of an NO donor, pentaerythritol tetranitrate, on biochemical, functional, and morphological attributes of cardiovascular system of spontaneously hypertensive rats. *Gen Physiol Biophys* 2009; 28: 86-93.
- Amann K., Wolf B., Nichols C. et al. Aortic changes in experimental renal failure: hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells? *Hypertension* 1997; 29: 770-5.
- Schwarz U., Buzello M., Ritz E. et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 218-23.
- Chung A., Yang H., Radomski M. et al. Long-term doxycycline is more effective than atenolol to prevent thoracic aortic aneurysm in marfan syndrome through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9. *Circ Res* 2008; 102: 73-85.
- Chung A., Yang H., Kim J. et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-2 in the arterial vasculature contributes to stiffening and vasomotor dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 120: 792-801.
- Konova E., Baydanoff S., Atanasova M. et al. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Exp Gerontol* 2004; 39: 249-54.
- Makita Z., Radoff S., Rayfield E. et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325: 836-42.
- Schwedler S., Metzger T., Schinzel R. et al. Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 301-10.
- Ueno H., Koyama H., Tanaka S. et al. Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Metabolism* 2008; 57: 1452-7.
- Kass D., Shapiro E., Kawaguchi M. et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001; 104: 1464-70.
- Zieman S., Melenovsky V., Clattenburg L. et al. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 577-83.
- Thambyrajah J., Landray M., McGlynn F. et al. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000; 83: 205-9.
- Vallance P., Leone A., Calver A. et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-5.
- Bode-Boger S., Scalera F., Kielstein J. et al. Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1128-34.
- Zoccali C., Benedetto F., Maas R. et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 490-6.
- Vuurmans T., Boer P., Koomans H. Effects of endothelin-1 and endothelin-1 receptor blockade on cardiac output, aortic pressure, and pulse wave velocity in humans. *Hypertension* 2003; 41: 1253-8.
- Dhaun N., Macintyre I., Melville V. et al. Blood pressure-independent reduction in proteinuria and arterial stiffness after acute endothelin-a receptor antagonism in chronic kidney disease. *Hypertension* 2009; 54: 113-9.
- Weber M., Black H., Bakris G. et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1423-31.
- Tepel M., van der Giet M., Statz M. et al. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 992-5.
- Wittstock A., Burkert M., Zidek W. et al. N-acetylcysteine improves arterial vascular reactivity in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009; 112: 184-9.
- Tesauro M., Schinzari F., Rovella V. et al. Ghrelin restores the endothelin 1/nitric oxide balance in patients with obesity-related metabolic syndrome. *Hypertension* 2009; 54: 995-1000.
- Yasmin, McEnery C., Wallace S. et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 969-74.
- Joly L., Djabbah W., Koehl G. et al. Aortic inflammation, as assessed by hybrid FDGPET/CT imaging, is associated with enhanced aortic stiffness in addition to concurrent calcification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 979-85.
- Choi H., Hernan M., Seeger J. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-7.
- Aikawa E., Aikawa M., Libby P. et al. Arterial and aortic valve calcification abolished by elastolytic cathepsin S deficiency in chronic renal disease. *Circulation* 2009; 119: 1785-94.
- Kranzhofer R., Schmidt J., Pfeiffer C. et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1623-9.
- Takagishi T., Murahashi N., Azagami S. et al. Effect of angiotensin II and thromboxane A2 on the production of matrix metalloproteinase by human aortic smooth muscle cells. *Biochem Mol Biol Int* 1995; 35: 265-73.
- Guerin A., Blacher J., Pannier B. et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-92.
- Blacher J., Amah G., Girend X. et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1326-34.
- Lacolley P., Labat C., Pujol A. et al. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 2002; 106: 2848-53.
- Ullian M., Schelling J., Linas S. Aldosterone enhances angiotensin II receptor binding and inositol phosphate responses. *Hypertension* 1992; 20: 67-73.
- Greene E., Kren S., Hostetter T. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 1063-68.
- Edwards N., Steeds R., Stewart P. et al. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 505-12.
- Balamuthusamy S., Srinivasan L., Verma M. et al. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 155: 791-805.
- Safar M., Thuiliez C., Richard V. et al. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 269-76.
- Gates P., Tanaka H., Hiatt W. et al. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 35-41.
- Ferro C., Chue C., Steeds R. et al. Is lowering phosphate exposure the key to preventing arterial stiffening with age? *Heart* 2009; 95: 1770-2.
- Toussaint N., Lau K., Strauss B. et al. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 586-93.
- London G., Guerin A., Marchais S. et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-40.
- Jono S., McKee M., Murray C. et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: 10-17.
- Jono S., Ikari Y., Vermeer C. et al. Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron-beam computed tomography. *Thromb Haemost* 2004; 91: 790-4.
- Ketteler M., Bongartz P., Westenfeld R. et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827-33.
- Rostand S., Druke T. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383-92.
- Amann K., Tornig J., Kugel B. et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003; 63: 1296-301.

Поступила: 17.01.2014

Принята в печать: 20.01.2014