

Особенности липидного обмена у пациентов с хронической болезнью почек и влияние гиполипидемических препаратов на почечную гемодинамику

Т. В. Жданова, Н. С. Борзунова, А. В. Назаров

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

МАУ ГКБ № 40, Екатеринбург

Абстракт

В настоящем обзоре представлены данные о нарушениях липидного обмена у пациентов с хронической болезнью почек и хронической почечной недостаточностью. Дано описание результатов исследований, посвященных изучению влияния гиполипидемической терапии на прогрессирование хронических заболеваний почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дислипидемия, хроническая почечная недостаточность.

Characteristics of lipid metabolism in patients with chronic kidney disease and the effect of lipid-lowering drugs on renal hemodynamics

T. V. Zhdanova, N. S. Borzunova, A. V. Nazarov

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia,

Clinical Hospital 40, Ekaterinburg, Russia

Abstract

This review presents data on lipid disorders in patients with chronic kidney disease and chronic renal failure. A description of the results of studies that examine the influence of lipid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease, dyslipidemia, chronic renal failure.

Актуальность

Нарушения липидного обмена широко распространены у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и являются одной из причин ее прогрессирования, что изучено в многочисленных исследованиях [1, 2]. В экспериментальных наблюдениях на животных показано, что холестерин увеличивает альтерацию клубочков почек, а снижение уровня липидов путем медикаментозной коррекции значительно снижает скорость прогрессирования этого повреждения [1, 3–5]. Однако недавнее крупное рандомизированное испытание показало, что гиполипидемическая терапия снижает уровень холестерина в крови, но не имеет никакого существенного влияния на прогрессирование почечного заболевания [6, 7]. Таким образом, роль дислипидемии как независимого маркера риска поражений почек по-прежнему остается неопределенной у пациентов с ХБП и требует дальнейшего изучения.

Механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек в условиях гиперлипидемии

Согласно многочисленным клиническим исследованиям, гиперлипидемия стоит на первом месте среди метаболических нарушений при развитии и прогрессировании хронической почечной недостаточности (ХПН) [8] и в подавляющем большинстве случаев приводит к сердечно-сосудистым осложнениям, которые являются основной причиной преждевременной смерти у таких пациентов. Существует обратная зависимость между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и заболеваемостью и смертностью у таких пациентов [9]. По данным National Kidney Foundation, всех пациентов с хроническим заболеванием почек следует рассматривать как группу высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), независимо от уровня тради-

ционных факторов [10, 11]. Причинами ССЗ у пациентов с ХБП могут служить ускоренное развитие атеросклероза, артериосклероза, раннее развитие гипертрофии левого желудочка, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и развитие хронической анемии [12].

Стоит отметить, что еще в 1982 году Moorhead и соавт. выдвинули теорию о нефротоксическом действии липидов на эндотелий капилляров клубочков, что в последующем определило их роль в прогрессировании почечных заболеваний [13].

Малкоч А. В. и Хасабов Н. Н. [14] в своей работе отмечают, что механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек условно можно разделить на иммунные и неиммунные. К иммунным они относят те, которые связаны с активацией цитокинов, лейкоцитов, мезангия и эндотелия и протекают с развитием реакций клеточного и гуморального иммунитета. Неиммунным механизмам в настоящее время придают большее значение, основываясь на том, что они в большей степени способствуют развитию склеротических изменений и определяют прогрессирование хронического почечного заболевания. К ним относятся протеинурия, системная и внутриклубочковая гипертензия, гиперлипидемия и нарушения фосфорно-кальциевого обмена [8, 14–16].

Основные механизмы прогрессирования ХБП и ХПН, прямо или косвенно связанные с обменом липидов, отличаются в зависимости от стадии процесса, однако имеются некоторые общие черты развития, в основе которых лежат повышенные уровни атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови [17–19].

По данным отечественных исследователей показано, что у нефрологических пациентов дислипидемия приводит к повреждению эндотелия капилляров клубочков и отложению липидов в мезангиальных клетках, которые связывают и окисляют ЛПНП, стимулируя пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза [7, 8, 20, 21]. В поддержку этого мнения имеются и данные зарубежных авторов, которые демонстрируют, что гиперлипидемия повышает активацию мезангиальных клеток, имеющих рецепторы к липопротеинам низкой плотности, что приводит к стимуляции клеточной пролиферации и увеличению производства макрофагов, факторов хемотаксиса, компонентов внеклеточного матрикса, активатора плазминогена-1, активных форм кислорода и др. [1, 22–24]. При этом липопротеиды, отложившиеся в базальной мембране клеток, связывают гликозаминогликаны и тем самым повышают проницаемость мембраны для белков. Кроме того, отфильтрованные в клубочках липопротеиды оседают в канальцах почек, что инициирует тубулоинтерстициальные процессы и склероз. В последующем повышенное содержание липидов приводит к захвату их эпителием

канальцев и депозиции внутри клеток. Отложение липидов в мезангиоцитах и канальцевом эпителии придает клеткам характерный пенистый вид, приводит к их дистрофии и атрофии с накоплением липидного материала в межклеточном пространстве [14, 25]. Окклюзия капилляров клубочков липидными депозитами и пенистыми клетками уменьшает клубочковую фильтрацию. Это, в свою очередь, приводит к повышению системного артериального давления и повышает внутриклубочковое давление в интактных нефронах, таким образом способствуя гломерулосклерозу [25]. Активация перекисного окисления липидов в мембранах эндотелиальных структур клеток, приводящая к потере их функциональной активности, изменению состава фосфолипидов (ФЛ), также является одним из механизмов развития заболеваний почек и определяет степень уремической интоксикации при ХПН [26].

Авторы Keane W. F., Доборджгинидзе Л. М. и др. [1, 27] указывают на то, что каждый из перечисленных компонентов по отдельности или вместе может способствовать повреждению клубочков и прогрессированию ХПН.

Долженко М. Н. [21] и Колина И. Б. с соавт. [26] затрагивают понятие липидного дистресс-синдрома, в которое включены дислипидемические процессы, и различные соматические заболевания, в том числе и заболевания почек. Это понятие охватывает не только проблемы атеросклероза и его последствий (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей и т. д.), а представляет единый патологический процесс, связанный с нарушением липидного обмена.

Ки Е. с соавт. отмечают, что наличие ХБП уже само по себе считается фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний и в значительной мере способствует формированию дислипидемии [28]. Характер дислипидемии у пациентов с ХБП отличается в зависимости от стадии процесса [10]. Чаще всего на начальных стадиях ХБП развивается гипертриглицеридемия за счет снижения ферментативной обработки ТГ, обусловленной уменьшением активности липопротеидной липазы, печеночной триглицеридлипазы [29]. Характерным для ХБП является также снижение концентрации антиатерогенных ЛПВП, чему способствует низкая концентрация и активность лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, что приводит к нарушению синтеза, транспорта ЛПВП и ускоренной деградации ЛПВП [29, 30]. На более поздних стадиях, но еще в додиализном периоде, у пациентов обычно имеются повышенные уровни ЛПНП и низкий уровень ЛПВП [28, 31]. У пациентов со значительной протеинурией и нефротическим синдромом нарушения липидного обмена также выражены за счет повышения ЛПНП, гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии [32]. Гипоальбуминемия, часто сопутствующая терминальной почечной недостаточности и ХБП, также

потенциально может способствовать снижению содержания ЛПВП. Объясняется это тем, что ЛПВП получают существенное количество холестерина от альбумина, который выступает в качестве переносчика свободного холестерина из периферических тканей к ЛПВП, в то же время происходит образование дефектных окисленных форм ЛПВП, которые, в свою очередь, приобретают прооксидантные и провоспалительные свойства [10, 30, 33, 34].

Кроме того, со степенью гипоальбуминемии обратно коррелирует выраженность гиперхолестеринемии, что объясняется компенсаторным характером повышения синтеза липопротеидов в печени при нефротическом синдроме. Имеет значение также пониженный катаболизм липопротеидов из-за уменьшения активности липопротеинлипаз.

Vaziri N.D. и Norris K.C. показали, что лишь у незначительного количества пациентов, находящихся на гемодиализе, дислипидемия и гиперхолестеринемия развиваются вследствие генетических или других факторов [12].

Важно отметить, что использование таких препаратов, как глюкокортикостероиды, цитостатики, диуретики, часто применяемых в нефрологии, также может вызывать нарушение метаболизма липидов.

Основные методы диагностики нарушений липидного обмена у пациентов с хронической болезнью почек

1.1. Лабораторные методы

Нарушения липидного обмена у пациентов с ХБП характеризуются количественными и качественными отклонениями от нормы, которые еще больше усугубляются по мере снижения СКФ, достигая максимальной выраженности у пациентов на терминальной стадии болезни почек. Поскольку уровни липидов могут значительно изменяться у пациентов с различными стадиями ХБП, можно использовать анализ измеряемых данных для оценки прогностического значения в течение всего периода наблюдения [35].

Наиболее простым и доступным методом диагностики этих нарушений является анализ липидного профиля, включающего определение натошак уровней общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПВП; основное внимание должно быть уделено уровню холестерина ЛПНП, который будет служить основным показателем для назначения лечения.

Концентрация холестерина ЛПНП (в системе СИ (Международной системе единиц), ммоль/л) рассчитывается по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л (400 мг/дл):

$ЛПНП = \text{общий холестерин (ОХС)} - (ЛПВП + (ТГ/2,2))$, в ммоль/л.

При более высокой концентрации ТГ уровень ЛПНП определяется методом препаративного ультрацентрифугирования. В сомнительных и не совсем ясных случаях для уточнения фенотипа гликолипопротеинов используют электрофорез липопротеинов сыворотки [36].

В соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ в клинической практике [17] следующие значения липидных параметров считаются нормальными (табл. 1).

В 1995 году академиком Климовым А. Н. было предложено учитывать отношение (ОХС-ЛПВП)/ЛПВП, которое у больных или у лиц, предрасположенных к ССЗ, не должно превышать 4 на фоне проводимой терапии [37]. Однако в настоящий момент данное соотношение (коэффициент атерогенности) мало используется, так как при назначении гиполипидемической терапии имеет значение достижение целевых уровней ЛПНП.

В 2012 году экспертами Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) с целью профилактики и лечения атеросклероза разработаны Российские рекомендации V пересмотра, в которых приводятся оптимальные значения липидных параметров плазмы крови у пациентов различных категорий риска, табл. 2 [38].

Таблица 1. Оптимальные значения липидных параметров плазмы, 2004 год.

Липидные параметры	Значения в ммоль/л	Значения в мг/дл
ОХС*	< 5,0	200
ЛПНП*	< 3,0	< 115
ЛПВП	> 1,0 (у муж.); 1,2 (у жен.)	> 40 (у муж.); 46 (у жен.)
ТГ	< 1,77	< 150
(ОХС-ЛПВП)/ЛПВП	4	

Примечание: * – у больных ИБС, атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также сахарным диабетом 2 типа уровни ОХС, ЛПНП должны быть ниже 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) соответственно.

ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Таблица 2. Оптимальные значения липидных параметров (в ммоль/л) в зависимости от категории риска.

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	≤ 5,5	≤ 5,0	≤ 4,5	≤ 4,0
ХС ЛПНП*	≤ 3,5	≤ 3,0	≤ 2,5	≤ 1,8
ХС ЛПВП**	муж. > 1,0 жен. > 1,2	муж. > 1,0 жен. > 1,2	муж. > 1,0 жен. > 1,2	муж. > 1,0 жен. > 1,2
ТГ	≤ 1,7	< 1,7	< 1,7	< 1,7

Примечание: * – уровень ХС ЛПНП (в ммоль/л) рассчитывается по следующей формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ / 2,2)$. Это основной показатель для определения целевого уровня терапии. Формулой Фридвальда можно пользоваться, если уровень ТГ < 4,0 ммоль/л; ** – чем выше уровень ХС ЛПВП, тем ниже у пациента риск развития атеросклероза («отрицательный» фактор риска при значении 1,6 ммоль/л). ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды.

1.2. Инструментальные методы

Биохимические параметры липидного обмена не в полной мере отражают истинную картину атеросклероза. Для диагностики атеросклеротического процесса используют методы оценки структурно-функционального состояния артерий по параметрам вазорегулирующего аспекта дисфункции эндотелия и ригидности артериальной стенки, позволяющие визуализировать просвет артериального русла и получать информацию о ранних доклинических проявлениях атеросклероза, а также о степени и выраженности изменений, происходящих в сосудистой стенке.

Дисфункция эндотелия, определяющаяся с помощью относительного изменения диаметра плечевой артерии (в %) в ответ на увеличение кровотока в пробе с реактивной гиперемией, является одним из сравнительно новых инструментальных методов и имеет ряд существенных достоинств, однако применение его в значительной степени ограничено, в связи с чем это исследование позволяет выделять группы риска, мониторировать состояние сосудистой стенки при модификации факторов риска в рамках научных исследований [39].

Наиболее простым и доступным является метод ультразвукового исследования брахиоцефальных сосудов с определением толщины комплекса интима – медиа (КИМ) и оценкой дифференцировки слоев.

У здорового человека комплекс интима – медиа представляет собой двухслойную структуру с прилежащим к просвету гиперэхогенным слоем интимы, представленным эндотелиальными клетками, и подлежащим гипозэхогенным слоем медиа, который более развит в сосудах среднего калибра. Оценка состояния адвентиции, а также измерение каждого слоя по отдельности не представляется возможным в связи с наличием искажения ультразвукового сигнала при переходе из

среды с высокой эхогенностью (интима) в среду с низкой эхогенностью (медиа) [40, 41].

Для получения достоверных результатов измерения толщины КИМ необходимо соблюдение конкретных условий. Измерение КИМ производится в общей сонной артерии в зоне внутрисосудового диаметра на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке (по отношению к датчику) [41, 42].

С возрастом происходит утолщение КИМ, что подтверждается данными Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), 2009 год [43]. Так, у здоровых лиц до 30 лет толщина КИМ составляет $0,52 \pm 0,04$ мм, от 30 до 40 лет – $0,56 \pm 0,02$ мм, от 40 до 50 лет – $0,60 \pm 0,04$ мм, старше 50 лет – $0,67 \pm 0,03$ мм. У женщин до наступления менопаузы КИМ меньше, чем у мужчин, что может быть обусловлено защитным действием эстрогенов на сосудистую стенку.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с артериальной гипертензией, за пороговую величину толщины КИМ принято брать 0,9 мм.

ВНОК предлагает использовать пороговую величину КИМ у мужчин и женщин до 40 лет – 0,7 мм, для мужчин от 40 до 50 лет – 0,8 мм, старше 50 лет – 0,9 мм, для женщин 40–60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм.

Сегодня большой интерес вызывают исследования, в которых приводится более подробная градация нормальных величин КИМ по квартилям. Значения толщины КИМ ≥ 75-перцентилем для своей половозрастной группы определяются как достоверно высокие и прогнозируют увеличение риска развития ССЗ у пациента данного пола и возраста. Значения между 75 и 25 перцентилем являются средними и не меняют оценку риска развития ССЗ в соответствии с Фремингемской шкалой. Значения ≤ 25 перцентилем соответствуют низкому риску развития ССЗ [39].

Выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях является востребованным методом в клинической и научной практике, поскольку их наличие связано с более высоким сердечно-сосудистым риском по сравнению с диффузным увеличением толщины КИМ в сонных артериях. Kokubo Y. в своей работе отмечал, что измерение толщины КИМ у пациентов с ХБП является хорошим предиктором ССЗ и имеет важное диагностическое значение [44].

Ввиду того, что почечные заболевания тесно связаны с дисфункцией сосудистого русла, Peralta C.A., Jacobs D.R.Jr. и соавт. обследовали различные анатомические отделы артериального дерева у лиц со сниженной функцией почек (СКФ > 60 mL/min/1,73 m²) и предположили, что субклинические нарушения, встречающиеся в каждом из отделов, будут независимо связаны с поражением почечных сосудов [45, 46].

Rifkin D. E., Ix J. H., и соавт. в 2012 году опубликовали данные 8-летнего исследования, целью которого было оценить связь между атеросклеротическим поражением сосудов, а именно кальцификацией почечных артерий (RAC – renal artery calcification) и смертностью в когорте амбулаторных лиц без патологии сердечно-сосудистой системы. Исследователи предположили, что RAC дает дополнительный риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности независимо от кальцификации коронарных артерий у пациентов с исходным заболеванием почек. Результатом проведенного исследования стало то, что RAC был связан с повышенным риском смертности от всех причин у пациентов, независимо от традиционных факторов риска ССЗ [47].

Влияние некоторых гиполипидемических препаратов на прогрессирование хронической болезни почек

Согласно клиническому руководству по управлению ХБП в условиях дислипидемии, рекомендуемый подход к фармакологической коррекции нарушений липидного обмена фокусируется на использовании статинов у лиц, подверженных риску развития сердечно-сосудистых событий [35].

Повышение уровня холестерина может влиять на рост внутриклубочкового давления, в то время как гиполипидемические препараты могут оказывать лечебный эффект, не затрагивая клубочковую гемодинамику [1, 3]. Роль гиперлипидемии в прогрессировании почечных заболеваний подтверждена данными исследований, в которых описаны механизмы снижения синтеза холестерина в печени, замедляющие при этом прогрессирование ХПН и гломерулосклероза [8].

Существуют противоречивые данные о влиянии гиполипидемических препаратов на прогрессирование ХБП и ХПН. Некоторые исследования показывают, что статины замедляют темпы снижения функции почек у пациентов с легкой и умеренной

почечной дисфункцией, в то время как другие обнаружили, что статины не отличаются от плацебо и не влияют на прогрессирование почечного заболевания [48–53].

Изучена эффективность длительной гиполипидемической терапии ловастатином на течение хронического гломерулонефрита в сочетании с гиперлипидемией. Лечение ловастатином привело к достоверному снижению уровня холестерина и протеинурии, а также торможению роста креатинина в сыворотке крови в основной группе, в отличие от группы сравнения [8].

Авторами Ott C., Ritt M. с соавт. проведено исследование, в котором изучалось действие розувастатина на функцию почек. В исследовании принимали участие 40 пациентов с дислипидемией. Оценивался почечный плазменный поток (renal plasma flow), который напрямую зависит от почечного кровотока и представляет собой объем плазмы крови, доставленный к почкам за единицу времени, а также СКФ. Результаты исследования показали, что статины не влекут за собой опосредованные изменения внутривисцеральной гемодинамики у больных с гиперхолестеринемией, а значит, не связаны с их терапевтическим эффектом [54].

Ott C., Schlaich M. P. с соавт. [55] опубликовали другие результаты проведенного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого испытания, в котором изучали влияние розувастатина у 40 пациентов с гиперхолестеринемией. Основной целью исследования было оценить влияние 6-недельного лечения розувастатином на базальную активность NO-синтазы в почечной сосудистой сети путем измерения почечного плазменного потока. В ходе наблюдения авторам удалось показать, что лечение с помощью розувастатина улучшило базальную активность NO-синтазы в почечных сосудах у пациентов с гиперхолестеринемией, что может свидетельствовать о нефропротективном эффекте статина. В силу тесной связи между изменением функции почек и сердечно-сосудистых событий эти нефропротективные эффекты статинов могут способствовать улучшению прогноза жизни у пациентов с нарушением функции почек.

Положительное влияние симвастатина на маркеры воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6) выявили Panichi V., Paoletti S. с соавт., проводя рандомизированное исследование 55 пациентов с хроническими заболеваниями почек, не получающих диализ (средний клиренс креатинина 45 мл/мин) [56], что говорит о противовоспалительном эффекте у пациентов с ХБП [57]. Помимо снижения уровня холестерина и замедления прогрессирования атеросклероза статины обладают ренопротекторным эффектом, не зависящим от снижения уровня холестерина, уменьшая системное воспаление, играющее важную роль в прогрессировании ХБП [58].

Влияние статинов на прогрессирование ХБП оценивалось в нескольких метаанализах. Одно

из них включало 27 исследований (39 704 пациента), где статины замедляли прогрессирование снижения СКФ, но этот эффект был достоверным и значительным только в группе больных с сопутствующими кардиоваскулярными заболеваниями. В двух других метаанализах изучалось влияние терапии статинами на уменьшение протеинурии. В одном из них было показано снижение протеинурии на 47 %, а микроальбуминурии – на 48 %. Этот эффект зависел от исходного уровня протеинурии [59, 60].

Данные об изучении влияния гиполипидемических препаратов на профилактику сердечно-сосудистых осложнений у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью и пациентов, находящихся на программном гемодиализе, представлены в рандомизированном исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection), проводимом в течение нескольких лет наблюдения за 9 438 пациентами.

У больных, получающих эзетимиб в комбинации с симвастатином, частота развития крупных атеросклеротических явлений снизилась на 17 %, по сравнению с теми, кто получал плацебо, а крупных сосудистых явлений – на 15,3 %.

Среди пациентов с додиализной ХПН частота кардиоваскулярных атеросклеротических событий достоверно снижена в группе сочетанного применения эзетимиба и симвастатина по сравнению с принимавшими плацебо, тогда как для больных на гемодиализе снижение относительного риска было статистически незначимо.

Еще одной особенностью полученных результатов является отсутствие различий в относительном риске развития коронарных событий между группами, получавшими плацебо и эзетимиб с симвастатином. Это может указывать на особенности популяции больных с хронической почечной недостаточностью и ее отличия от общей популяции, в которой применение статинов приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых событий [61, 62].

Kshirsagar A.V. и соавт. [63] в рамках рандомизированного исследования изучали влияние снижения холестерина с помощью холестирамина на функцию почек среди 3 603 мужчин среднего возраста. Через семь лет наблюдалось значительное снижение общего холестерина и ЛПНП в группе, принимающей препарат, и не было отличий в контрольной группе. Tonelli M. и соавт. проводили исследование, в котором оценивали влияние статинов на скорость прогрессирования хронических заболеваний почек [48]. Анализ результатов обследования 690 пациентов с СКФ менее 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ показал, что потеря СКФ с течением времени в группе правастатина существенно не отличается от таковой в группе плацебо (0,1 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2/\text{год}$ и медленнее). Тем не менее, улучшение наблюдалось у больных с исходной про-

теинурией в группе с более низкой базовой СКФ (скорость изменения СКФ в группе правастатина составила 0,6 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2/\text{год}$, в группе пациентов, принимающих плацебо, с исходной СКФ < 50 мл/мин прирост составил 2,5 мл/мин в год) [49]. Возможно, улучшение было связано с подавлением маркеров воспаления [50].

В пользу того мнения, что статины не снижают скорость прогрессирования почечной дисфункции, в своем исследовании Atthobari J. и др. обследовали 864 пациентов с альбуминурией и относительно сохраненной СКФ, при этом не обнаружили различий в изменении СКФ в группе между правастатином и плацебо за четыре года наблюдений [64].

Еще в одном рандомизированном исследовании AURORA в течение 3,8 лет изучалась оценка выживаемости и сердечно-сосудистых событий у пациентов, находящихся на гемодиализе и получающих розувастатин 10 мг в день или плацебо. Несмотря на снижение уровня ЛПНП на 43 % в основной группе, розувастатину не удалось снизить риск ни общей смертности, ни от сердечно-сосудистых причин в частности [35, 65]. Проведенное крупное исследование больных с ХБП 5 стадии – 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) не продемонстрировало снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при назначении аторвастатина 20 мг/сут по сравнению с плацебо у больных, находящихся на гемодиализе, несмотря на существенное снижение уровня ЛПНП [35, 66, 67].

Выводы

1. Дислипидемия тесно связана с прогрессированием ХБП, ее влияние обусловлено как атеросклеротическим поражением почечных сосудов, так и прямым нефротоксическим действием липидов.
2. Гиполипидемическая терапия у больных с ХБП преследует две цели: предупреждение развития кардиоваскулярных заболеваний и предупреждение прогрессирования собственно ХБП.
3. Выявление начальных проявлений нарушения липидного обмена у пациентов с хроническими почечными заболеваниями позволяет определить группы высокого риска с неблагоприятным исходом в ХПН, а своевременная назначенная терапия – предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney international*. 1994;46(3):910-20.
2. Grune EF, Grune HJ. Does hyperlipidemia injure the kidney? *Nature clinical practice. Nephrology*. 2008;4(8):424-5.
3. Diamond JR, Karnovsky MJ. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney international*. 1987;32:671-7.
4. Rubin R, Silbiger S, Sablay L, et al. Combined antihypertensive and lipid-lowering therapy in experimental glomerulonephritis. *Hypertension*. 1994;23:92-5.
5. Michel O, Heudes D, Lamarre I, et al. Reduction of insulin and triglycerides delays glomerulosclerosis in obese Zucker rats. *Kidney international*. 1997;52:1532-42.
6. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (study of heart and renal protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.
7. Urazlina CE, Zhdanova TV, Nazarov AV, et al. Lipid metabolism in patients with chronic renal failure. *Ural Medical Journal*. 2011;2(80):122-6. Russian (Уразлина СЕ, Жданова ТВ, Назаров АВ, с соавт. Нарушения липидного обмена у пациентов с хронической почечной недостаточностью. *Уральский медицинский журнал*. 2011;2(80):122-6).
8. Tareeva IE, Kutyrina MI, Nikolaev AY. The braking of chronic renal failure. *Therapeutic Archives*. 2000;6:9-14. Russian (Тареева ИЕ, Кутырина ИМ, Николаев АЮ. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2000;6:9-14).
9. Gupta D, Misra M. Metabolic derangements seen in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients. *Contributions to nephrology*. 2011;171:113-9.
10. Keane WF, Tomassini JE, Neff DR. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2013;20(2):123-33.
11. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(1):1-266.
12. Vaziri ND, Norris KC. Reasons for the lack of salutary effects of cholesterol-lowering interventions in end-stage renal disease populations. *Blood purification*. 2013;35(1-3):31-6.
13. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet*. 1982;2(8311):1309-11.
14. Malkoch AB, Khasabov HH. Hyperlipidemia as a factor in the progression of chronic glomerulonephritis and principles of its correction. *The attending physician*. 2008;7:19. Russian (Малкоч АВ, Хасабов HH. Гиперлипидемия как фактор прогрессирования хронических гломерулонефритов и принципы ее коррекции. *Лечащий врач*. 2008;7:19).
15. Parving HH, Smidt UM, Friisberg B, et al. A prospective study of glomerular filtration rate and arterial blood pressure in insulin-dependent diabetics with diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1981;20:457-61.
16. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, et al. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. A prospective study. *Am J Med*. 1983;74:256-64.
17. Scientific Society of Cardiology. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. 2004;36. Russian (Всеобщее научное общество кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. 2004;36).
18. Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2011;31(1-3):189-96.
19. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013;8(2):e55643.
20. Kovalev IA, Marcinkiewicz GI, Suslov TE. Endothelial dysfunction in patients with atherosclerosis burdened by heredity. *Cardiology*. 2004;1:39-42. Russian (Ковалев ИА, Марцинкевич ГИ, Суслова ТЕ. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью. *Кардиология*. 2004;1:39-42).
21. Dolzenko MN. Generalized atherosclerosis, lipid distress syndrome: is there a difference? *Medical emergency conditions*. 2007;6(13):13-6. Russian (Долженко МН. Генерализованный атеросклероз или липидный дистресс-синдром: есть ли разница? *Медицина неотложных состояний*. 2007;6(13):13-6).
22. Rovin BH, Tan LC. LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. *Kidney international*. 1993;43:218-25.
23. Keane WF, O'Donnell MP, Kasiske BL. Oxidative modification of low-density lipoproteins by mesangial cells. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1993;4:187-94.
24. Kume S, Uzu T, Araki S, et al. Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18:2715-23.

25. Colina IB. *Hyperlipidemia in patients with chronic kidney disease: features and approaches to treatment. The attending physician.* 2012;1:63-70. Russian (Коллина ИБ. Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению. *Лечащий врач.* 2012;1:63-70).
26. Colina IB, Stavrovskaya U, Shilov EM. *Dyslipidemia, and chronic progressive renal disease. Ter. archive.* 2004;76(9):75-8. Russian (Коллина ИБ, Ставровская ЕВ, Шилов ЕМ. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек. *Тер. архив.* 2004;76(9):75-8).
27. Doborjginidze LM, Gratsianskii ON. *Dyslipidemia: lipid and lipoprotein metabolism and participate in atherogenesis. Russian Medical Journal.* 2000;8:7. Russian (Доборджинидзе ЛМ, Грацианский НА. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе. *Российский медицинский журнал.* 2000;8:7).
28. Ku E, Campese V. *Is lipid management effective for all stages of CKD? Blood purification.* 2013;35(1-3):26-30.
29. Bbowmik D, Tiwari SC. *Metabolic syndrome and chronic kidney disease. Indian J Nephrol.* 2008;18(1):1-4.
30. Kuznetsova EB, Zhdanov TV, Sadykova YuR, et al. *Metabolic syndrome in nephrology patients. Ural Medical Journal.* 2011;4:34-41. Russian (Кузнецова ЕВ, Жданова ТВ, Садыкова ЮР, с соавт. Метаболический синдром у нефрологических больных. *Уральский медицинский журнал.* 2011;4:34-41).
31. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, et al. *Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1246-61.
32. Vaziri ND. *Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290:262-72.
33. Titov VN. *Community of atherosclerosis and inflammation: the specificity of atherosclerosis as an inflammatory process. Clinical Laboratory Diagnostika.* 2000;4:3-10. Russian (Титов ВН. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2000;4:3-10).
34. Zhdanova TV, Mazurov VI, Nazarov AB, et al. *Pathogenetic aspects of the development of atherosclerosis in patients with chronic renal failure. Nizhny Novgorod Medical Journal.* 2004;4:146-51. Russian (Жданова ТВ, Мазуров ВИ, Назаров АВ, с соавт. Патогенетические аспекты развития атеросклероза у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нижегородский медицинский журнал.* 2004;4:146-51).
35. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney International Suppl.* 2013;3:268-70.
36. Hkrenov AA, Fedoseyeva VM. *Therapy: a teaching manual for medical students, interns, doctors in 2010. Russian (Хренов АА, Федосеева ВМ. Терапия: учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов, интернов, врачей, 2010).*
37. Lipovetsky BM. *Dyslipidemia, atherosclerosis and their relation with coronary heart disease and brain. Eco-vector. St. Petersburg.* 2012;65. Russian (Липовецкий БМ. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга. *Эко-Вектор; Санкт-Петербург:* 2012:65).
38. *Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2012;4:5-54. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации. V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии.* 2012;4:5-54).
39. *Monograph "All about cholesterol: a national report"; ed. academician LA Voqueria, academician RG Oganov. Preventive medicine.* 2010;2:37-9. Russian (Монография «Все о холестерине: национальный доклад»; под ред. академика РАМН Л.А. Бокерия, академика РАМН Р.Г. Оганова. *Профилактическая медицина.* 2010;2:37-9).
40. Naqvi TZ, Lee MS. *Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;1936-878(14)00439-2.
41. Mitkov VV. *Clinical guidelines for ultrasound diagnosis. Vidar.* 1997;4:1-388. Russian (Митьков ВВ. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике.* ВИДАР. 1997;4:1-388).
42. Lelyuk WG, Lelyuk SE. *Ultrasonic Angiology. 3rd ed., Ext. and break. M.: Real Time.* 2007;416. Russian (Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. *Ультразвуковая ангиология. 3-е изд., доп. и переп.* М.: Реал Тайм. 2007;416).
43. *Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (IV revision). Cardiovascular therapy and prevention.* 2009;8(6):3. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации (IV пересмотр).* *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009;8(6):3).
44. Kokubo Y. *Carotid atherosclerosis in kidney disease. Contributions to nephrology.* 2013;179:35-41.
45. Peralta CA, Jacobs DR Jr, Katz R, et al. *Association of pulse pressure, arterial elasticity, and endothelial function with kidney function decline among adults with estimated GFR >60 mL/min/1.73 m²: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). American journal of kidney diseases.* 2012;59(1):41-9.

46. Smolenskaya OG, Zenin DM, et al. Modern methods of diagnosis of atherosclerosis. *Bulletin of the Urals State Medical Academy*. 2006;15:91-3. Russian (Смоленская ОГ, Зенин ДМ, Макарова ВЛ, с соавт. Современные методы диагностики атеросклероза. Вестник Уральской государственной медицинской академии. 2006; 15:91-93).
47. Rifkin DE, Ix JH, Wassel CL. Renal artery calcification and mortality among clinically asymptomatic adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(12):1079-85.
48. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Am Intern Med*. 2003;138:98-104.
49. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1605-13.
50. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68:237-45.
51. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
52. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2006-16.
53. Ozsoy RC, van der Steeg WA, Kastelein JJ, et al. Dyslipidaemia as predictor of progressive renal failure and the impact of treatment with atorvastatin. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1578-86.
54. Ott C, Ritt M, Titze SI, et al. Rosuvastatin does not affect intrarenal hemodynamics in patients with hypercholesterolemia. *Journal of nephrology*. 2009;22(5):675-681.
55. Ott C, Schlaich MP, Schmidt BM, et al. Rosuvastatin improves basal nitric oxide activity of the renal vasculature in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):704-11.
56. Panichi V, Paoletti S, Mantuano E, et al. In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:337-44.
57. Bebdad A, David JA. Statins and chronic kidney disease. *UpToDate: Topic*. 7192; 2012.
58. Kaysen GA. Lipid and lipoprotein metabolism in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2009;19(1):73-7.
59. Schiffrin E, Lipman M. Chronic Kidney Disease. Effects on the Cardiovascular System. *Circulation*. 2007;116:85-97.
60. Wanner C. Prevention of cardiovascular disease in chronic kidney disease patients. *Semin Nephrol*. 2009;29(1):24-9.
61. Haynes R, Lewis D, Emberson J, et al. Effects of Lowering LDL Cholesterol on Progression of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1825-33.
62. Herrington W, Emberson J, Staplin N, et al. The effect of lowering LDL cholesterol on vascular access patency: post hoc analysis of the Study of Heart and Renal Protection. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(5):914-9.
63. Kshirsagar AV, Shobam DA, Bang H, et al. The effect of cholesterol reduction with cholestyramine on renal function. *Am J Kidney Dis*. 2005;6:812-19.
64. Atthobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT, et al. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:3106-14.
65. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-407.
66. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238-48.
67. Renal function and prediction of cardiovascular risk. Annex 3 of the journal *Cardiovascular therapy and prevention. The Committee of Experts of the Russian Scientific Society of Cardiology and of the Scientific Society of Nephrology Russia*. 2008;7(6):27. Russian (Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Приложение 3 к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России. 2008;7(6):27).