



ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ХПН И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

**М.С. Крутова
О.А. Ефремова**

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: KMS200806@yandex.ru

В статье изложены современные представления о патогенетических механизмах развития сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных, страдающих хронической почечной недостаточностью и способах их коррекции.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность (ХПН), хроническая болезнь почек (ХБП), сердечно-сосудистая патология, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия (ГГЦ).

В последние десятилетия наметилась тенденция учащения выявления хронической почечной недостаточности у лиц пожилого возраста.

Основная причина этого популяционный сдвиг, приведший к общему постарению населения Земли. В этой связи несколько изменилась структура смертности и заболеваемости, что требует усиления внимания к патологии старости. Согласно результатам многочисленных исследований, существенно возросла частота сердечно-сосудистых осложнений при ХПН.

Морфологически патология почек у пожилых людей проявляется атрофией в той или иной степени. В общем виде, можно сказать, что в старости идёт прогрессирующее накопление соединительнотканых компонентов в разных зонах почки. Макроскопически это проявляется снижением массы и объёма почки. Однако следует заметить, что эти инволютивные изменения очень вариабельны, то есть почки у пожилых лиц одного возраста далеко не одинаковы [1].

В настоящее время известны многие патогенетические аспекты прогрессирования хронических заболеваний почек. Более того, многочисленные исследования показали, что прогрессирование хронической болезни почек сопряжено с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (так называемый, кардио-ренальный континуум). Одни и те же факторы риска способствуют как возникновению и прогрессированию заболеваний почек, так и формированию патологии сердечно-сосудистой системы. Далее, по мере течения ХБП действие начальных общих патогенетических механизмов дополняется включением новых, способствующих дальнейшему повреждению сердечно-сосудистой системы. Прогрессирующая же патология последней, в свою очередь, может вносить дополнительный вред в почечное повреждение. В конечном итоге, оба процесса завершаются формированием терминальной ХПН и сердечной недостаточности [2]. Поскольку выявление сердечно-сосудистой патологии более характерно для пожилых больных, то и соответственно участилась регистрация признаков почечной недостаточности именно у лиц данной категории.

В основе закономерного и ускоренного формирования сердечно-сосудистой патологии при ХПН лежит её многофакторность с одновременным воздействием на одного и того же больного нескольких факторов (прежде всего на пожилых больных), степень выраженности которых в значительной мере зависит от стадии ХПН. Выделяют традиционные факторы (то есть способствующие возникновению сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции и не связанные конкретно с поражением почек) и нетрадиционные (присущие специально ХПН) [3].

Как известно, дислипидемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, курение, гиподинамия, сахарный диабет – относятся к традиционным факторам риска. Однако, как показали результаты одного из крупнейших международных исследований MONICA (Multinational Monitoring of Determinants in Cardiovascular



Disease), в которое были включены 38 групп обследуемых из 21-й страны мира, эти классические факторы риска не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений. Более того, при специальном анализе летальности пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получавших заместительную почечную терапию, роль таких факторов, как артериальная гипертензия, высокий уровень в крови липидов низкой плотности, подтвердить не удалось. Было доказано прогностически отрицательное значение нормального или пониженного уровня АД и упомянутой липидной фракции. Это послужило основанием для утверждения перевёрнутой, обратной эпидемиологии ССЗ при ХПН и выявило, что в формировании ССЗ при ХПН отрицательное воздействие нетрадиционных механизмов, непосредственно связанных с уремией. К таким механизмам относятся анемия, дисэлектролитемия (в первую очередь, нарушения гомеостаза фосфора и кальция), а также вторичный гиперпаратиреоз, дефицит кальцитриола, гипергомоцистеинемия и ряд других метаболических расстройств. Именно этим факторам придаётся в последнее время ведущее значение [4]. И именно у лиц преклонного возраста эти изменения по ряду причин довольно существенны.

Особый интерес вызывает гомоцистеин, так как до сих пор остаётся неясным факт: гомоцистеин – это маркёр сердечно-сосудистой патологии или это, всё же, независимый фактор, являющийся причиной сосудистой заболеваемости, на которую возможно медикаментозно воздействовать.

Как известно, гомоцистеин – это природная серосодержащая аминокислота, не встречающаяся в белках. В настоящее время установлено, что он является продуктом метаболизма метионина – одной из 8 незаменимых аминокислот организма.

Метаболизм гомоцистеина происходит с участием ряда ферментов, основные из которых: метилентетрагидрофолатредуктаза и цистатион- β -синтаза. Помимо ферментов важную роль в метаболизме гомоцистеина выполняют витамины B6, B12 и фолиевая кислота.

Метионин преобразуется в S-аденозилметионин (SAM) при участии фермента метионинаденозилтрансферазы. В результате реакций метилирования, осуществляемых метилтрансферазами, SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH). В дальнейшем SAH подвергается гидролизу посредством SAH-гидролазы с образованием гомоцистеина и аденозина. Этот каскад ферментативных реакций, обозначаемый как транسمетилирование, происходит практически в каждой клетке человеческого организма.

SAM – зависимые реакции транسمетилирования важны для множества клеточных процессов, таких как метилирование нуклеиновых кислот, протеинов и фосфолипидов.

Существует несколько путей биотрансформации гомоцистеина в организме человека. Он может обратно преобразоваться в метионин двумя способами. Во-первых, метионин может быть восстановлен из гомоцистеина с помощью метионинсинтазы, использующей в качестве донора метильной группы 5-метил-тетрагидрофолат (активная форма фолиевой кислоты). В качестве кофермента при этом выступает витамин B12. Этот путь реметилирования происходит во всех тканях организма человека. Второй путь – это когда глицинбетаин может повторно метилироваться до метионина с участием бетаингомоцистеинметилтрансферазы. Бетаин-зависимые реакции сосредоточены почти исключительно в печени и почках. Гомоцистеин может также превращаться в цистеин. Под действием цистатионин- β -синтазы гомоцистеин и серин образуют цистатионин, который может разрушаться цистатионин- γ -лиазой до цистеина и α -кетобутирата, метаболизируемого далее ферментами до сукцинил-КоА. Эта серия реакций, превращающая гомоцистеин в цистеин, происходит в печени, почках, тонком кишечнике и поджелудочной железе. Гомоцистеин также может выводиться из клеток в кровь, но транспортёры этого процесса пока не идентифицированы.

Эти два пути превращения гомоцистеина (реметилирование до метионина, требующее наличия фолата и B12, и превращение в цистатионин, требующее пиридоксальфосфата) координируются S-аденозилметионином, действующим как аллостерический ингибитор метилентетрагидрофолатредуктазы и как активатор цистатионин- β -синтазы [7].



Регуляция скорости и эффективности метаболизма гомоцистеина зависит от ряда факторов: активности перечисленных ферментов у индивида, количества поступающего с пищей метионина, содержания в крови фолиевой кислоты, витаминов В6 и В12, а также от количества в клетках универсального донатора метильных групп-S-аденозилметионина. В случае нарушения метаболизма метионина и накопления гомоцистеина в клетке, срабатывает механизм выделения его избытка, что должно защитить клетку от цитотоксического и мутагенного действия гомоцистеина. Выделение его избытка из клеток и его дальнейший катаболизм путём транссульфатирования позволяет поддерживать оптимальный (нормальный) внутриклеточный уровень этой аминокислоты [5].

Поскольку именно в старости почкам приходится работать в условиях уменьшения интенсивности метаболических реакций, их функциональные возможности для поддержания гомеостаза оказываются чрезвычайно уязвимыми. И даже незначительные воздействия, включая ятрогенного характера, могут легко вызвать развитие почечной недостаточности. Существенное повышение гомоцистеина отмечается уже на начальных стадиях ХПН, и гипергомоцистеинемия нарастает в строгом соответствии со снижением функции почек параллельно увеличению креатинина сыворотки. При хронической почечной недостаточности возможны два подхода к объяснению гипергомоцистеинемии. Согласно первому, первичным является снижение почечного клиренса и метаболизма гомоцистеина. Второй подход опирается на то, что нарушения метаболизма гомоцистеина имеют место не только непосредственно в почках, но и во всём организме в целом. Эти два подхода не только не противоречат друг другу, но и могут сочетаться. В свою очередь, ГГЦ приводит к прогрессированию почечной недостаточности, усиливая нефросклероз [6]. При этом различают три механизма.

1-й механизм – ГГЦ вызывая дисфункцию эндотелия, приводит к уменьшению выработки релаксирующего фактора NO, простагландина 2, аденозина, а также к увеличению тромбоксана А2. Всё это вызывает сосудистую дисфункцию (вазоконстрикцию), что в свою очередь способствует уменьшению просвета афферентной и эфферентной артериол, провоцируя снижение почечного кровотока, вызывая ишемию. А это усиливает нефросклероз.

2-й механизм связан с активацией эластазы, повышением синтеза коллагена и усилением пролиферации гладкомышечных клеток. Всё это приводит к деформации и утолщению сосудистой стенки. Вследствие этого происходит окклюзия сосудов клубочка, что вызывает ишемию и соответственно усугубление склерозирования.

В 3-м механизме основным фактором является увеличение активности ЭПР мезангиоцитов. Это приводит к выделению белков-активаторов транскрипции. В итоге начинается «незапланированный» синтез белка и накопление его в мезангии. Как следствие-расширение и интерпозиция мезангия, что в свою очередь приводит к утолщению стенки и/или облитерации просвета капилляров. Это вызывает ишемию и соответственно усиливает нефросклероз.

В многочисленных популяционных исследованиях нижний уровень содержания гомоцистеина определяется достаточно однозначно – 5 мкмоль/л, а вот верхний предел обычно варьирует между 10 и 20 мкмоль/л. Это связано, с одной стороны, с физиологическими реакциями, влияющими на обменные процессы в организме, а с другой стороны, с постепенным ухудшением функции почек. Классифицируют гипергомоцистеинемия следующим образом:

- лёгкая (умеренная) форма ГГЦ (10-30 мкмоль/л);
- средняя форма (31-100 мкмоль/л);
- тяжёлая форма ГГЦ (более 100 мкмоль/л).

В настоящее время установлено, что на уровень гомоцистеина в крови помимо перечисленных факторов влияют такие аспекты, как образ жизни, возраст, пол, некоторые заболевания, а также приём некоторых медикаментов. Самыми частыми причинами повышения гомоцистеина в крови являются витаминдефицитные состояния. Особенно чувствителен организм к недостатку фолиевой кислоты и витаминов В6, В12, В1. Кроме того, гипергомоцистеинемия регистрируют помимо почечной недостаточ-



ности, также при гипотиреозе, сахарном диабете, заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся нарушением всасывания (синдром мальабсорбции), злокачественных образованиях (рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы, толстой кишки), пролиферативных заболеваниях, псориазе, остром лимфобластном лейкозе, ревматоидном артрите и системной красной волчанке, муковисцерозе, старческой деменции и болезни Альцгеймера. Достоверно известно, что увеличение уровня гомоцистеина в крови регистрируется также у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, у курящих, у любителей кофе. Способствует гипергомоцистеинемии и значительное потребление в пищу продуктов, богатых метионином (мясо, молочные продукты). Приём некоторых лекарственных средств также приводит к повышению уровня гомоцистеина:

- холестирамин, колистепол, метформин (нарушают всасывание фолиевой кислоты и витамина B12);
- метотрексат (подавляет активность метилентетрагидрофолатредуктазы);
- противосудорожные (являются антагонистами фолиевой кислоты);
- L-допа (повышает интенсивность трансметилирования);
- ниацин и теofilлин (вызывает дефицит витамина B6);
- циклоспорин (ухудшает функцию почек);
- сульфаниламиды (тормозят синтез фолиевой кислоты);
- фибраты (вероятно, влияют на функцию почек) [7].

Предполагают, патологическое действие гомоцистеина обусловлено несколькими ключевыми моментами. Гомоцистеин даже в небольшой концентрации обладает выраженной цитотоксической активностью по отношению к эндотелию артерий, способен ингибировать циклооксигеназную активность в клетках эндотелия, в результате чего уменьшается продукция простагландина и в то же время усиливается продукция тромбоксана A₂ с повышением агрегационной активности тромбоцитов. Гипергомоцистеинемия сопровождается повышенной продукцией тканевого фактора, снижением активности естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена.

Эндотелиальные клетки и продуцируемый ими оксид азота выполняют важную регуляторную роль в обмене гомоцистеина. В нормальных условиях выделяемый клетками избыток гомоцистеина связывается в циркуляторном русле с эндотелиальным NO с образованием S-нитрозогомоцистеина, лишённого цитотоксического свойства и обладающего способностью вазодилататора и антиагрегационного агента. При гипергомоцистеинемии блокируется эндотелиальная NO-синтаза, уменьшается выработка NO и нарушается образование S-нитрозогомоцистеина.

Гомоцистеин способен индуцировать активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-СОА-редуктазы, что приводит к повышенному синтезу в клетках холестерина и отложению его в местах повреждения эндотелия.

При ГГЦ пропорционально с ростом уровня гомоцистеина в крови повышается содержание асимметричного диметиларгинина (АДМА) – эндогенного ингибитора синтазы оксида азота. Последние данные свидетельствуют о том, что АДМА является не только фактором, нарушающим функцию эндотелия, но и важным независимым маркёром риска высокой смертности.

Помимо оксида азота, протективным свойством в отношении гомоцистеина обладает гепарансульфат, выстилающий эндотелиоциты. Однако в условиях ГГЦ происходит снижение выработки эндотелием гепарансульфата. Перерождение эндотелия подтверждается повышенным уровнем в крови эндотелина 1.

Таким образом, можно сказать, что гипергомоцистеинемия всегда сопряжена с формированием эндотелиоза. Более того, доказано, что она влияет на формирование и поддержание системной воспалительной реакции, что подтверждается повышенной концентрацией в крови у пациентов с ГГЦ основных маркёров воспаления (фибриногена, интерлейкина-6, СРБ).

Системная воспалительная реакция, наблюдаемая при ГГЦ, проявляется индукцией провоспалительного фенотипа в артериальной стенке, что приводит к активации эндотелиальных адгезивных молекул, адгезии моноцитов и тромбоцитов и, в конечном итоге, манифестируется атеротромботическими осложнениями.



Гомоцистеин, обладая митогенным свойством в отношении гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, способствует ускоренной их пролиферации, что проявляется утолщением интимы/меди артерий.

Таким образом, ГГЦ является важным фактором, способствующим повреждению эндотелия. Эндотелиоз сопровождается системной воспалительной реакцией, активацией тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, повышением митотической активности сосудистых миоцитов, что, в конечном итоге, приводит к ускоренному развитию атеросклероза и сопряжённого с ним тромбоокклюзионному поражению сосудов [8].

В терапии гипергомоцистеинемии центральное место занимает фолиевая кислота и её производные. Впервые обосновал приём фолиевой кислоты при гипергомоцистеинемии L. Brattstrom в 1988 г. При назначении фолиевой кислоты происходит снижение изначально повышенного уровня гомоцистеина во всех случаях, вне зависимости от причины данного повышения. В большинстве исследований не отмечено существенных различий в эффективности фолиевой кислоты по сравнению с её производными (фолиат кальция, 5-метилтетрагидрофолат – 5-МТГФ), в том числе вводимые внутривенно, однако, по данным ряда авторов, лечение с помощью 5-МТГФ более оправдано и позволяет добиться дальнейшего снижения уровня гомоцистеина на фоне лечения фолатами. При этом принимается во внимание тот факт, что фолиевая кислота является провитамином и проходит достаточно длинную метаболическую цепочку до превращения в активную форму, 5-МТГФ. Принятая с пищей фолиевая кислота в форме полиглутамата в клетках стенки кишечника превращается в моноглутамат с помощью фермента глутамилкарбоксипептидаза. Затем моноглутамат по portalному тракту попадает в печень, где подвергается дальнейшей трансформации сначала в дигидрофолат, затем в тетрагидрофолат и в 5-10-метилтетрагидрофолат, который под воздействием фермента метилтетрагидрофолатредуктазы превращается, наконец, в 5-МТГФ. 5-МТГФ возвращается в просвет тонкого кишечника при энтеропечёночной циркуляции крови и после обратной абсорбции попадает в ткани. При почечной недостаточности происходит ингибирование активности конъюгаз, отвечающих за трансформацию полиглутамата в моноглутамат, а также трансмембранного транспорта фолиевой кислоты и МТГФ. Поэтому в данной ситуации особенно оправдана коррекция гипергомоцистеинемии с помощью 5-МТГФ [1, 7].

Основным пищевым источником фолиевой кислоты являются: пивные дрожжи, печень, яичный желток, бобовые, зелёные овощные листья и др. Однако следует помнить, что фолиевая кислота разрушается при любой термической кулинарной обработке, в связи с чем недостаточно её поступление с пищей. При пероральном приёме рекомендована дозировка 5-15 мг/сутки.

Необходимым компонентом терапии, направленной на снижение уровня гомоцистеина, являются витамины B6 и B12, что вполне понятно, учитывая роль этих витаминов в метаболизме гомоцистеина. Дозировка витамина B12 обычно составляет от 0,4 до 2 мг в день при пероральном применении. Эффект от витамина B6 не столь значительный и проявляется только при исходном дефиците пиридоксина. Он обычно назначается в дозировках от 50 мг 3 раза в неделю до 50 мг ежедневно.

Также есть противоречивые данные о попытках лечения ГГЦ антиоксидантами (обычно – витамином E в сочетании с фолиевой кислотой и витаминами группы B). Недостаточно изучена роль статинов. По настоящий момент не разработаны общие рекомендации по коррекции гипергомоцистеинемии («целевой» уровень гомоцистеина, перечень и дозировки препаратов и т.д.).

Не вызывает сомнения необходимость дальнейшего тщательного изучения данной проблемы. Но что особенно важно, так это то, что любое воздействие на организм пожилого человека, начиная от диагностических и кончая лечебными мероприятиями, должно быть строго взвешено по своей целесообразности, учитывая ятрогенную настороженность.



Литература

1. Борисов, И. А. Старческая почка / И. А. Борисов // Нефрология. – М., 2000. – С.509-514.
2. Томилина, Н. А. Хроническая почечная недостаточность / Н. А. Томилина // Медицинская газета. – 2005. – №52. – С.2-8.
3. Баранова, Е.И. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) / Е.И. Баранова, О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2004. – №10. – С.65-71.
4. Сидоренко, Г.И. Гомоцистеин-важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Г.И. Сидоренко, А.Г. Мойсеенок, М.Г. Колядко // Кардиология. – 2001. – №1. – С.6-11.
5. Добронравов, В.А. Гипергомоцистеинемия – фактор риска сердечно-сосудистых поражений у диализных больных и в общей популяции / В.А. Добронравов, Р.В. Голубев // Сердечно-сосудистые поражения у диализных пациентов. – СПб., 2006. – 127 с.
6. Шевченко, О.П. Гипергомоцистеинемия и её клиническое значение / О.П. Шевченко, Г.А. Олефриенко // Лаборатория. – 2002. – №1. – С.3-7.
7. Костюченко, Г.И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция / Г.И. Костюченко // Клиническая геронтология. – 2007. – №4. – С.32-40.
8. Баркаган, З.С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – Барнаул, 2002. – С.65-71.

THE BASIC PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AND WAYS OF THEIR CORRECTION

M.S. Krutova
O.A. Efremova

**Belgorod
State
University**

e-mail: KMS200806@yandex.ru

The article indicate modern representations about pathogenetic mechanisms of development of cardiovascular complications in the elderly patients, suffering chronic renal failure and ways of their correction.

Key words: chronic renal failure, a cardiovascular pathology, homocysteine, hyperhomocysteinaemia.