

Глава 1

Хроническая болезнь почек как важная медицинская и социальная проблема

1.1. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК — ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Согласно национальным рекомендациям, под ХБП следует понимать наличие любых маркеров, связанных с повреждением почек и персистирующих более 3 мес вне зависимости от нозологического диагноза. Распространенность ХБП, в том числе с нарушением функции почек, в мире достигла уровня пандемии [17, 18]. По данным международной статистики, общее число больных, страдающих ХБП с нарушением функции почек, продолжает прогрессивно увеличиваться во всех странах. По данным популяционных регистров NHANES III, N.C. Wright и соавт. [19–21], распространенность ХБП среди населения достигает 20% среди определенных категорий лиц, что обусловлено общим старением населения, ростом заболеваемости сахарным диабетом, АГ, атеросклерозом. Количество больных ХБП в мире, получающих заместительную почечную терапию, за последние 15 лет выросло в 4 раза.

Результаты проведенных популяционных эпидемиологических исследований в России показали, что проблема ХБП стоит перед отечественной нефрологией не менее

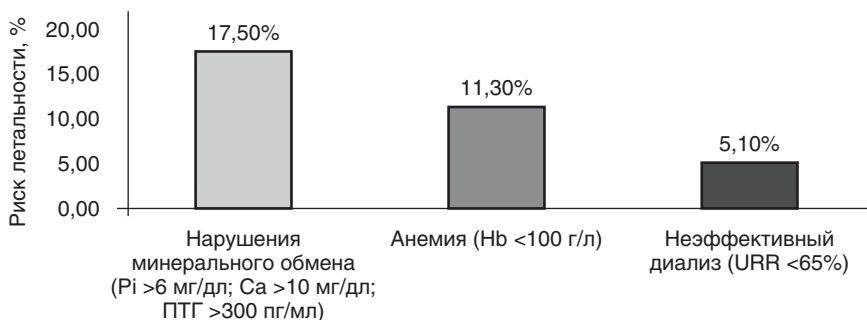
остро, чем в других странах мира. Распространенность ее, включая терминальную стадию, достаточно высока; в 2015 г. различные виды заместительной почечной терапии получали более 20 000 человек при среднем возрасте пациентов 47 лет, и ежегодный прирост числа этих больных в среднем составил 10,8% [17]. Однако эти данные отражают лишь верхушку айсберга, так как большинство пациентов с ХБП не доживают до диализа, погибая от сердечно-сосудистых осложнений (ССО): острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, острой и хронической сердечной недостаточности, на более ранних стадиях болезни [18, 20]. С помощью специальных расчетов установлено, что у больных ХБП возможный риск смертности вследствие ССО выше вероятности дожить до конечной стадии ХБП, при этом диализное лечение увеличивает этот риск [17, 20]. По данным сравнительных эпидемиологических исследований, 30-летний пациент с терминальной стадией ХБП имеет такой же риск смерти от ССО, как и 90-летний индивидум в общей популяции с нормальной функцией почек [21]. По мнению Американской ассоциации кардиологов (2014), ХБП должна быть включена в группу высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [17, 20].

Таким образом, проблематика почечной патологии включает две принципиально важные составляющие: медицинскую и социальную [17], что делает приоритетным изучение новых механизмов развития и прогрессирования ранних осложнений ХБП с дальнейшей разработкой превентивных диагностических, терапевтических и прогностических стратегий в рамках концепции ХБП.

1.1.1. Нарушения минерального обмена — прогностически значимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек

Исследования последних лет определили ведущую роль в развитии ССО у больных ХБП с нарушениями минерального обмена вследствие ускоренного развития кальциноза сердца и сосудов [18–20] (рис. 1.1).

На первых этапах изучения проблемы нарушений минерального обмена при ХБП акцент делался главным образом на нарушении метаболизма костной ткани, приводящей к патологическим переломам и снижению показателей выживаемости и качества жизни пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии. Однако в последующем было показано, что изменения концентраций фосфора, кальция и



Влияние нарушений минерального обмена, анемии и неадекватного диализа на риск летальности от любой причины (ССО, инфекции и др.)

Рис. 1.1. Нарушения минерального обмена — ведущая причина сердечно-сосудистой смертности больных хронической болезнью почек (Block G.A. et al. J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15. P. 2208–2218)

паратиреоидного гормона (ПТГ) приводят не только к нарушениям метаболизма костной ткани, но и к формированию очагов эктопической минерализации, прежде всего в сердце и сосудах. В эпидемиологических исследованиях была выявлена связь повышенной концентрации фосфора и ПТГ в сыворотке крови с общей летальностью. Также было установлено, что кальциноз сердца и сосудов, а также его выраженность связаны с процессом эктопической минерализации и высоким риском развития ССО у пациентов с ХБП [18, 20]. Рабочей группой KDIGO (от англ. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* — болезнь почек: оптимизация результатов лечения) (2012) был предложен термин «минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек» (МКН-ХБП), подразумевающий тесно взаимосвязанные нарушения обмена фосфора, кальция, витамина D и костной ткани с процессами внекостной (эктопической) минерализации [20]. Широкий спектр поражений скелета у пациентов с ХБП 3Б–5Д стадий рабочая группа KDIGO (2009, 2012) рекомендует обозначать термином «почечная остеодистрофия». Термин «почечная остеодистрофия» включает морфологическое понятие «нарушение костной морфологии у пациентов с ХБП 3Б–5Д стадий», оцениваемое при гистоморфометрии костного биоптата [20]. При этом поражение костной ткани проявляется в виде 5 основных форм (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Основные формы поражений костной ткани

Форма почечной остеодистрофии	Клинические проявления
Поражение скелета, протекающее с усиленным метаболизмом костной ткани	Мягкий вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ). Фиброзный остеит
Поражение скелета, протекающее со сниженным метаболизмом костной ткани	Остеомалация. Адинамическая болезнь скелета (АБС)
Смешанное поражение	Сочетание умеренного ВГПТ с нарушением минерализации костной ткани

На парацитовидных железах (ПЩЖ) экспрессированы рецепторы к кальцитриолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)-VDR (от англ. *Vitamin D Receptor* — рецепторы витамина D) и CaSR-рецепторы, активируемые изменением содержания в сыворотке ионизированного кальция (Ca^{2+}). В условиях дефицита кальцитриола и снижения его взаимодействия с VDR повышается секреция ПТГ и усиливается гиперплазия ПЩЖ. Секреция ПТГ также усиливается при гипокальциемии в результате нарушения взаимодействия с CaSR. Эти механизмы способствуют формированию и прогрессированию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), а обеднение гиперплазированных ПЩЖ VDR и CaSR делает их резистентными к действию кальцитриола.

Для характеристики костного обмена на основе результатов гистоморфометрии традиционно используют следующие термины:

- **остеоид** — свежеизготовленный органический матрикс, секретируется остеобластами;
- **остеобласты** — клетки мезенхимального происхождения, которые синтезируют и секретируют органический матрикс;
- **остеоциты** — основные клетки сформированной костной ткани, в которые превращаются остеобласты в процессе минерализации органического матрикса кости;
- **остеокласты** — многоядерные клетки, образующиеся при слиянии клеток-предшественников макрофагального/моноцитарного ряда, синтезирующие и секретирующие во внеклеточное пространство лизосомальные ферменты, осуществляют резорбцию кости;
- **органический матрикс** — разновидность соединительной ткани, состоит из основного вещества и волокон коллагена II типа, складывающихся в пучки, которые могут располагаться параллельно (упорядочено) и неупорядоченно при нарушении образования и минерализации матрикса;
- основное вещество костной ткани состоит из гликозаминогликанов и протеогликанов.

При ВГПТ в костной ткани (рис. 1.2) активируются остеокласты, резорбирующие кость, образуя полости (лакунарная резорбция), которые заполняются остеобластами, синтезирующими коллаген. В результате этих процессов формируется неорганизованный остеоид, после кальцификации которого образуется неорганизованная кость со сниженной механической прочностью.

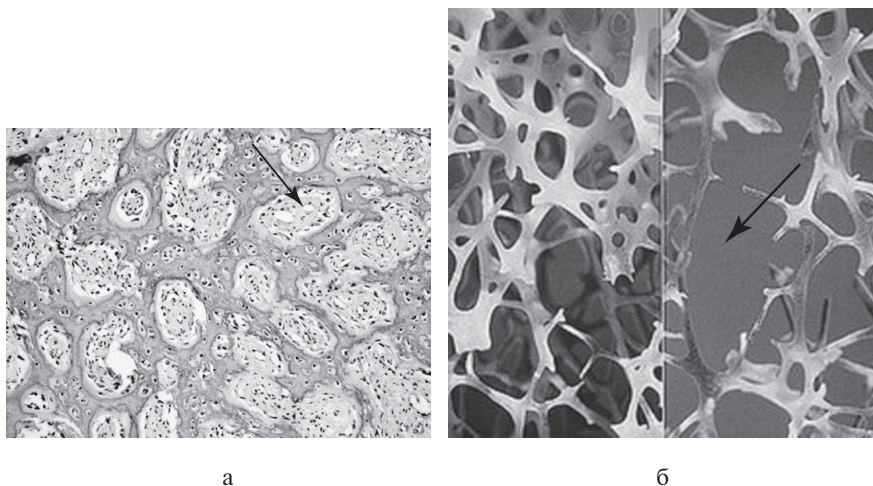


Рис. 1.2. Световая (а) и электронная (б) микроскопии. Изменения в костной ткани при вторичном гиперпаратиреозе у больных на регулярном гемодиализе. Полости, заполненные коллагеном (указаны стрелкой на рис. а), лакунарная резорбция (указана стрелкой на рис. б)

Гистологическая картина фиброзного остеита характеризуется тяжелым фиброзом костной ткани с вовлечением костного мозга. Нарушения минерализации костной ткани при фиброзном остеите у большинства больных резистентны к лечению активными метаболитами витамина D. Максимальной выраженности нарушения минерализации костной ткани достигают у больных, длительно находящихся на ГД (рис. 1.3).

Остеомалация характеризуется присутствием пластов неминерализованного остеоида при достаточном количестве остеобластов в костной ткани, хотя процессы ремоделирования костной ткани резко замедлены.

Развитию остеомалации способствуют нарушение обмена витамина D, канальцевые дисфункции, которые могут привести к истощению

пула фосфатов, и метаболический ацидоз. Для остеомалации характерны ложные переломы (рентгенологические признаки: зоны Лоозера — участки патологической функциональной перестройки)

При АБС в костной ткани уменьшено количество остеобластов, остеокластов и остеоида, ремоделирование костной ткани практически полностью прекращено.

Смешанная форма почечной остеодистрофии — сочетание умеренного гиперпаратиреоза и нарушений процессов минерализации.



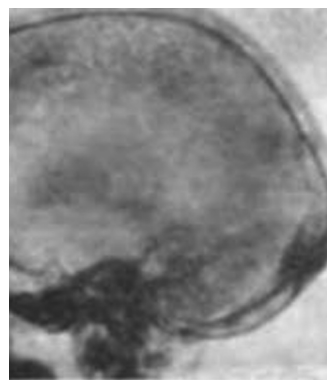
а



б



в



г

Рис. 1.3. Рентгенологические признаки изменений костной ткани при фиброзном остеите у больного хронической болезнью почек на регулярном гемодиализе: а — субпериостальные эрозии фаланг; б — эрозии латерального конца ключицы; в — эрозии плечевой кости; г — эрозии костей черепа (кость выглядит пятнистой, гранулярной)

Остеомаляция и АБС в настоящее время все чаще обнаруживают у больных на гемо- и перитонеальном диализе. В отличие от остеомаляции, при которой объем неминерализованного остеоида увеличен, а скорость минерализации снижена, при АБС он остается нормальным, как и скорость минерализации. Поскольку при АБС костная ткань не в состоянии ассимилировать кальций, клинически АБС характеризуется выраженной гиперкальциемией, распространенной эктопической минерализацией, склонностью к патологическим переломам (рис. 1.4).

По данным эпидемиологических исследований, ВГПТ наиболее выражен у больных, длительно находящихся на ГД, но первые признаки остеомаляции выявляются уже на ранних стадиях ХБП [20].

Несмотря на наличие у диализных пациентов факторов, обусловленных уремией (уремическая интоксикация, ацидоз), диализом (хроническая иммунная активация при контакте клеток иммунной системы с диализной мембраной) и синдромом хронического воспаления, именно нарушениям фосфорно-кальциевого обмена отводят важную роль в развитии кальциноза сердца и сосудов [18, 20].

S.M. Seck и соавт. [23] показали высокую распространенность МКН-ХБП среди пациентов в трех диализных центрах в Сенегале. Интересен тот факт, что ВГПТ и АБС были наиболее часто встречаемыми клиническими проявлениями МКН-ХБП, и почти 25% этих пациентов имели признаки раннего кальциноза сосудов и клапанов сердца.

ССО являются преобладающей причиной госпитализаций и смертности среди пациентов ХБП [24–27]. По данным национальных регистров разных стран мира, к началу диализа распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) с формированием нестабильной стенокардии составляет 41% в США, 36% в Австралии и Новой Зеландии и 28% в Канаде [24]. По данным регистра США, к моменту начала диализного лечения в среднем $1/3$ пациентов с ХБП имели ИБС,



Рис. 1.4. Патологический перелом шейки бедренной кости у пациента с адинамической болезнью скелета на регулярном гемодиализе

подтвержденную результатами коронарографии [26], а у 40% больных выявляли хроническую сердечную недостаточность [27]. В более позднем канадском исследовании [20, 27], включавшем 822 больных, на момент начала диализной терапии острый инфаркт миокарда диагностировали у 18%, хроническую сердечную недостаточность — у 35%, поражение периферических сосудов — у 16% больных. По данным того же исследования, частота тяжелого острого инфаркта миокарда среди больных, получающих лечение ГД, составляла 8% в год, вероятность развития кардиогенного отека легких, требующего госпитализации или экстренной ультрафильтрации, — 10% в год. Высокая распространенность ССО перед началом лечения ГД позволяет предположить, что механизмы реализации факторов риска ССО начинают функционировать уже на преддиализных стадиях ХБП. Так, по данным исследования, проведенного А. Levin и соавт. [26], в группе пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 75–50 мл/мин частота гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), по данным эхокардиографии, составляла 27%, что в 2 раза выше, чем в общей популяции, и еще более увеличивалась по мере дальнейшего снижения СКФ. Авторы считают, что диффузный кальциноз артерий является общим проявлением кардиоваскулярной заболеваемости и независимым фактором риска смертности у пациентов с ХБП.

В настоящее время доказано, что диффузный артериальный кальциноз развивается до того, как пациенты достигают диализа; его существенные проявления наблюдаются более чем у 60% пациентов, впервые начавших ГД, и у 83–100% больных, находящихся на диализном лечении более 5 лет [28]. Поражение сосудов при МХН-ХБП включают сосудистый кальциноз, пролиферацию и фиброз сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК), что впоследствии ведет к развитию миокардиального фиброза и ригидности артерий, хронической сердечной недостаточности [29, 30]. Особенность клинических вариантов данных осложнений состоит в том, что они длительное время могут оставаться бессимптомными и зачастую манифестируют состояниями, угрожающими жизни пациентов. В недавнем проспективном когортном исследовании С. de Filippi и соавт. [31] было показано, что у 44% диализных пациентов без кардиальных симптомов выявлялось значительное нарушение коронарного кровотока по данным коронарографии.

Патологическое накопление кальция в стенках центральных и периферических артерий сопровождается повышением их жесткости, пульсового давления и, как следствие, ГЛЖ, которая в свою очередь

приводит к снижению перфузии миокарда. В результате риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП примерно в 10 раз выше, а у молодых пациентов более чем в 100 раз выше, чем в общей популяции [18, 20]. Риск ССО начинает увеличиваться при уровне СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [17, 22, 31]. Установлено, что снижение СКФ на 30% сопровождается повышением риска возникновения тяжелых ССО (острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда) на 20–30% [20].

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в ведении ХБП, ССО по-прежнему остаются основной причиной смерти у этой группы пациентов, а кальциноз сердца и сосудов является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [18, 20].

Ассоциация между плотностью костной ткани и степенью кальциноза сердца и сосудов была обнаружена более 20 лет назад [32]. Было показано, что выраженный кальциноз сосудов ассоциирован с повышенной частотой нетравматических переломов как в общей популяции, так и среди пациентов, находящихся на регулярном ГД, однако точные механизмы этих нарушений стали доступны изучению только в настоящее время благодаря современным технологиям [33].

Понимание ранних механизмов развития ГЛЖ и артериального кальциноза имеет первостепенное значение для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на профилактику (минимизацию) ССО при ХБП. Понятно, что только традиционными для общей популяции факторами риска ССО, таких как АГ, возраст, курение, сахарный диабет, дислипидемия, невозможно объяснить столь высокую сердечно-сосудистую летальность при ХБП.

Исследования последних лет позволяют предположить, что одной из наиболее весомых причин высокого риска ССО при ХБП является предрасположенность к развитию минерализации мягких тканей, включая сердце и сосуды. Установлено, что именно гиперфосфатемия в данной популяции больных является независимым сердечно-сосудистым фактором риска, коррелирующим с кальцинозом сосудов и кардиомиопатией. Это может объяснить прямую связь между нарушением метаболизма фосфора, кальция, витамина D, эктопической минерализацией и сердечно-сосудистой летальностью [3, 34, 35].

Роль гиперфосфатемии в развитии эктопической минерализации подтверждена в ряде экспериментальных работ, в частности в работе К.М. Sowers и соавт. [36]. Авторы отметили инициирование дифференцировки СГМК в остеобластоподобные клетки после обработки их

фосфорсодержащим раствором, что было подтверждено нарастанием сывороточного уровня остеокальцина — маркера дифференцировки остеобластов. Другим авторским коллективом [37] было установлено, что ПТГ не только повышает клеточную нагрузку кальцием, усугубляя атеросклеротические изменения, но и обладает прямым повреждающим действием на миокард за счет нарушения метаболизма кардиомиоцитов.

При ХБП выявляют 2 формы сосудистого кальциноза: кальциноз атеросклеротических неоинтимальных бляшек и кальциноз меди артерий, которые, как правило, имеют протяженный характер и прогрессируют по мере нарастания почечной недостаточности [38]. Кальциноз меди обуславливает повышение жесткости сосудистой стенки, рост общего периферического сосудистого сопротивления с изменением скорости пульсовой волны, по данным СфигмаКор, и увеличение постнагрузки на левый желудочек с формированием ГЛЖ [20]. Кальциноз сердца проявляется главным образом кальцинозом коронарных артерий, клапанов, миокарда, что приводит к миокардиальному фиброзу, нарушению систолической и диастолической функции, митральной недостаточности или стенозу, ИБС, нарушениям ритма сердца, хронической сердечной недостаточности [38]. Несмотря на то что первоначально кальциноз сосудов описывался как пассивное дегенеративное изменение сосудов, в настоящее время его рассматривают как активный скоординированный процесс, аналогичный остеогенному моделированию кости [36, 39].

Кальциноз сосудов начинается с преобразования СГМК в хондроциты, которые имеют остеобластоподобный клеточный фенотип. В инициации данного механизма принимают участие гиперфосфатемия, гиперпродукция ПТГ, гиперкальциемия (повышение общего Са в крови $>2,6$ ммоль/л и ионизированного Са $>1,2$ ммоль/л), избыток уремических токсинов, цитокинов. Данные факторы стимулируют оксидативный и воспалительный стресс, что приводит к запуску процессов минерализации и фенотипической трансформации СГМК, эндотелиальной дисфункции, протромботическим изменениям [23, 39].

Механизмы, обуславливающие связь между МКН-ХБП и высоким риском смертности, активно изучаются. Полученные в последние годы новые данные во многом расширили классическое представление о МКН при ХБП, в том числе их влияние на патофизиологию сердца и сосудов.