

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-158-172

ДИСЛИПИДЕМИЯ И СТРАТЕГИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. Самбуров, Н.А. Хайбулина, Т.Л. Кулик, Ш.Р. Галеев

Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Волжский, Российская Федерация

Дислипидемия у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), особенно получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), является одним из важных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Патогенез нарушений липидного обмена имеет множество факторов, связанных с ХБП и особенностями ЗПТ и иммуносупрессии. Стратегии терапии, направленные на коррекцию дислипидемии у таких пациентов, мало изучены. В работе проанализированы методы медикаментозного лечения дислипидемии и возможности их применения у данной группы пациентов. Поиск литературы производился по электронным базам данных Medline/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и eLIBRARY/Российский индекс научного цитирования (<https://www.elibrary.ru>).

Ключевые слова: дислипидемия, хроническая болезнь почек, заместительная почечная терапия, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки.

DYSLIPIDEMIA AND LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS ON RENAL REPLACEMENT THERAPY: A LITERATURE REVIEW

A.V. Samburov, N.A. Khaibulina, T.L. Kulik, Sh.R. Galeev

Volzhsky Branch of Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Volzhsky, Russian Federation

Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease (CKD), particularly those on renal replacement therapy (RRT), is a major risk factor for cardiovascular complications. The pathogenesis of lipid metabolism disorders in this population is multifactorial and influenced by the underlying kidney disease, the specific characteristics of RRT, and, in transplant recipients, the effects of immunosuppressive therapy. Despite the high prevalence and clinical significance of dyslipidemia in CKD, therapeutic strategies for its correction remain insufficiently studied. This review analyzes current pharmacologic approaches to the management of dyslipidemia and evaluates the potential for their application in patients receiving RRT. Literature search was conducted using electronic databases Medline/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) and eLIBRARY/Russian Science Citation Index (<https://www.elibrary.ru>).

Keywords: dyslipidemia, chronic kidney disease, renal replacement therapy, hemodialysis, peritoneal dialysis, kidney transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у этой группы пациентов обусловле-

но множеством факторов, включая дислипидемию, гомоцистеинемию, хроническое воспаление, окислительный стресс, нарушения кальций-фосфатного обмена и эндотелиальную дисфункцию [1]. Имеются данные, что прогрессирование ХБП сопровождается

Для корреспонденции: Самбуров Андрей Владимирович. Адрес: 404133, Волгоградская область, Волжский, ул. Карбышева, д. 86/1. Тел. (8443) 21-25-15. E-mail: andru.samburov@gmail.com

Corresponding author: Andrey Samburov. Address: 86/1, Karbysheva str., Volgograd, 404133, Russian Federation. Phone: (8443) 21-25-15. E-mail: andru.samburov@gmail.com

ухудшением липидного профиля. Дислипидемия у пациентов с ХБП имеет сложный и многофакторный патогенез, который включает изменения в метаболизме липопротеинов, окислительном стрессе, воспалении и дисфункции почек [2].

Среди пациентов с ХБП особо следует выделить тех, кто получает заместительную почечную терапию (ЗПТ), – риск возникновения инфаркта миокарда в данной группе в 20 раз выше, чем у населения в целом. К примеру, о распространенности атеросклероза можно судить по данным, полученным при рутинном выполнении коронароангиографии в Японии: у 60% пациентов, поступающих на лечение регулярным гемодиализом (ГД), был выявлен малосимптомный стеноз одной коронарной артерии, а у ряда больных – двух и более [3]. Таким образом, пациенты, получающие заместительную почечную терапию, чаще имеют выраженные атеросклеротические изменения. Также следует отметить, что дислипидемия не является единственным и основным механизмом в прогрессировании атеросклероза у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. А также данная группа пациентов обладает уникальными метаболическими и физиологическими характеристиками, которые затрудняют коррекцию дислипидемии [4].

Множество исследований доказали зависимость риска сердечно-сосудистых событий от уровня холестерина сыворотки (ХС). В частности, исследование множественных факторов риска доказало прогрессирующее увеличение летальных исходов от ишемической болезни сердца (ИБС) при увеличении уровня холестерина (ХС), начиная от 5,2 ммоль/л, а при уровне 7,8 ммоль риск смертности увеличивался в 4 раза [5]. По данным Фрамингемского исследования сердца, отмечается прямая корреляция уровня общего холестерина и риска развития ИБС. Следует отметить, что риск развития ИБС при уровне ХС 7,8 ммоль/л вдвое выше, чем при уровне ХС 5,2 ммоль/л [6]. Дополнительные метаанализы этого исследования предоставили данные о прямой связи уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с частотой развития ИБС [7]. В современных клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена у пациентов очень высокого риска рекомендован целевой уровень ЛПНП менее 1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного. Также современные рекомендации отмечают значимую роль повышенного уровня липопротеина(а), Лп(а), на повышение риска сердечно-сосудистых событий [8].

Современные подходы к гиполипидемической терапии у пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), включают применение статинов, эзетимиба, ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизинкесина типа 9 (PCSK9) и других методов, направленных на снижение уровня ХС и

Лп(а) с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Статины могут быть назначены пациентам на ранних стадиях ХБП, однако их применение у пациентов на ЗПТ, особенно на ГД, требует осторожности и должно основываться на индивидуальной оценке риска. Это связано с тем, что использование высоких доз статинов у таких пациентов часто сопровождается повышенной частотой побочных эффектов. Эзетимиб может быть использован в комбинации со статинами у пациентов на ЗПТ, особенно в случаях, когда монотерапия статинами не обеспечивает достаточного эффекта. Ингибиторы PCSK9 рассматриваются как вариант для пациентов на ЗПТ с высоким уровнем ЛПНП, если статины и эзетимиб оказываются недостаточно эффективными. Кроме того, ингибиторы PCSK9 также могут быть рассмотрены у пациентов с высоким уровнем холестерина ЛПНП, особенно при неэффективности других методов лечения [1].

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ХБП И ПОЛУЧАЮЩИХ ЗПТ

Метаболизм эндогенных и экзогенных липопротеинов в норме (рис. 1 и 2) существенно отличается от такового у пациентов с ХБП. Эти различия связаны с множеством патологических факторов, обусловленных ХБП.

НАРУШЕНИЕ КЛИРЕНСА ЛИПОПРОТЕИНОВ, БОГАТЫХ ТРИГЛИЦЕРИДАМИ

У пациентов с ХБП наблюдается снижение фракционной скорости катаболизма (разрушение) липопротеинов, богатых триглицеридами (ТГ), включая липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), их субфракции ЛПОНП1 и ЛПОНП2 и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), аполипопротеин В-100 (apoB-100). Что указывает на нарушение их клиренса и приводит к накоплению этих частиц в плазме крови. В отличие от катаболизма скорость синтеза ЛПОНП, ЛППП и аполипопротеина В-100 (apoB-100) у пациентов с ХБП не отличается от таковой у здоровых людей. Это указывает на то, что основное нарушение связано именно с замедленным разрушением, а не с избыточным производством липопротеинов. Ключевую роль в нарушениях липидного обмена у пациентов с ХБП играет аполипопротеин С-III (apoC-III). В норме почки фильтруют и выводят apoC-III, что приводит к его накоплению при нарушении функции почек. Также по мере нарастания уремического воспаления увеличивается количество цитокинов (например, IL-6, TNF-α), которые, в свою очередь, стимулируют синтез apoC-III в печени. Повышенные уровни apoC-III в плазме коррелируют с замедленным катаболизмом ЛПОНП и его субфракций. ApoC-III ингибирует активность

липопротеинлипазы (ЛПЛ) и гепариновой липазы. Липопротеинлипаза (ЛПЛ) – один из ключевых ферментов, играющих важную роль в расщеплении триглицеридов, содержащихся в хиломикронах и ЛПОНП, на свободные жирные кислоты и другие продукты распада, которые затем используются клетками для энергии или запасаются (рис. 3). АпоС-III также нарушает связывание апоЕ-зависимых частиц с рецепторами, что снижает печеночный клиренс остаточных частиц. У пациентов с ХБП также наблюдается повышение уровня аполипопротеина В-48, который является маркером хиломикронов и их остатков. Это указывает на нарушение метаболизма кишечных липопротеинов [9].

Также в нарушении катаболизма ЛПНП большую роль играют изменения в функционировании рецепторов ЛПНП, экспрессия которых снижается при ХБП. Это может быть связано с воспалительными процессами, характерными для ХБП. Уремические токсины, такие как индоксил сульфат и пара-крезол, способствуют снижению экспрессии рецепторов ЛПНП через активацию сигнальных путей NF-κB и белков Smad, что приводит к развитию фиброза почек и снижению выведения холестерина [10].

К тому же при ХБП увеличивается окислительный стресс, что приводит к окислению аполипопротеинов (например, аполипопротеина В-100, находящегося в ЛПНП).

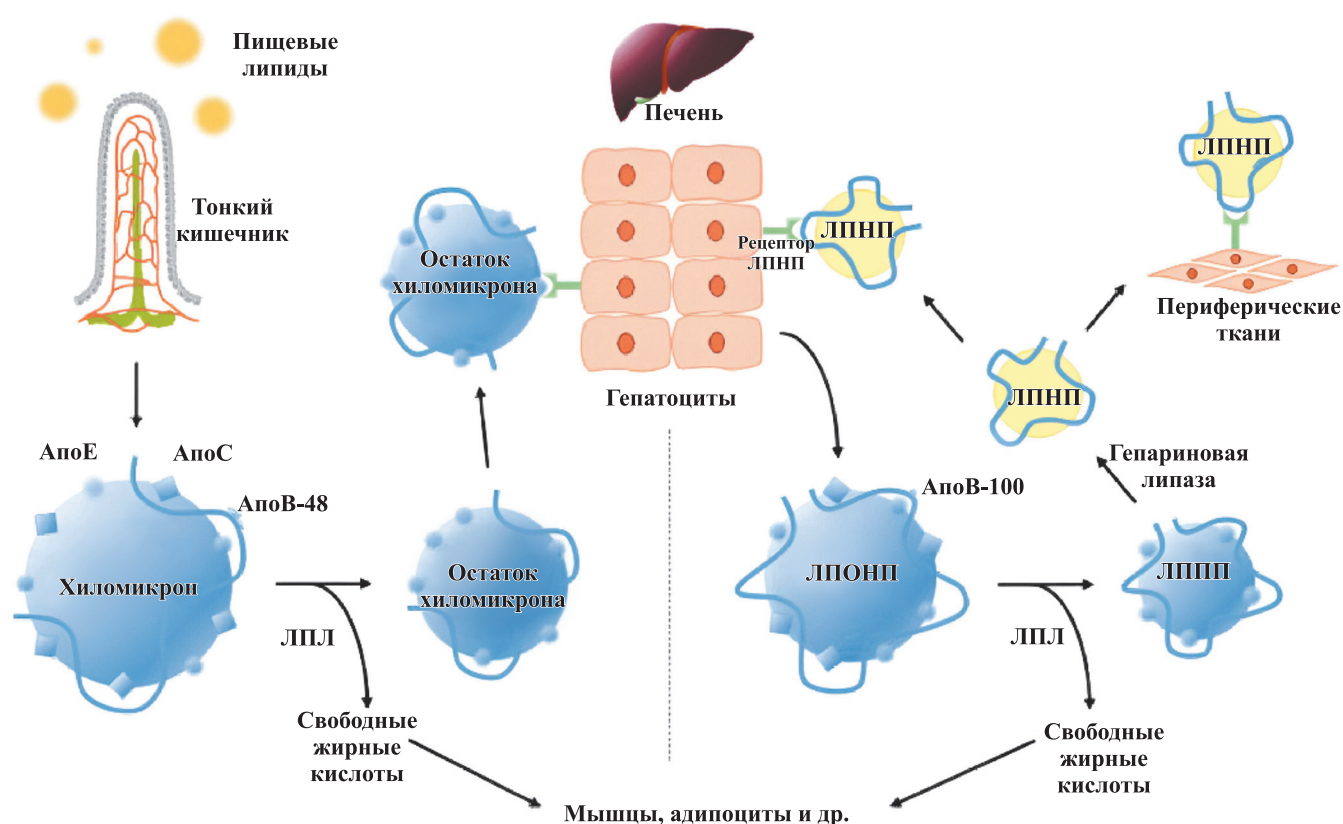


Рис. 1. Метаболизм экзогенных и эндогенных липопротеинов [12]. Пищевые липиды попадают в тонкий кишечник, где образуются хиломикроны, содержащие апоС, апоЕ, апоВ-48. Хиломикроны транспортируются в кровь, где под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) расщепляются на свободные жирные кислоты и остатки хиломикронов. Свободные жирные кислоты используются периферическими тканями, такими как мышцы и адипоциты, для получения энергии или запасаются в виде жира. Остатки хиломикронов поглощаются печенью через рецепторы ЛПНП. В печени гепатоциты синтезируют липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), которые также содержат апоВ-100. ЛПОНП под действием ЛПЛ в крови расщепляются на свободные жирные кислоты и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП). ЛППП далее преобразуются гепариновой липазой в липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые доставляют холестерин к периферическим тканям

Fig. 1. Metabolic pathway of exogenous and endogenous lipoproteins [12]. Dietary lipids are absorbed in the small intestine, where they are assembled into chylomicrons containing apolipoproteins C (apoC), E (apoE), and B-48 (apoB-48). These chylomicrons enter the bloodstream and are hydrolyzed by lipoprotein lipase (LPL) to release free fatty acids (FFAs), and shrink to chylomicron remnants. FFAs are taken up by peripheral tissues – such as skeletal muscle and adipose tissue – for energy or stored as fat. Chylomicron remnants are subsequently absorbed by the liver via low-density lipoprotein (LDL) receptors. Within hepatocytes, very low-density lipoproteins (VLDL), which also contain apolipoprotein B-100. VLDL is broken down by LPL in the blood into FFAs and intermediate-density lipoproteins (IDL). IDL is then converted by hepatic lipase into LDL, which transports cholesterol to peripheral tissues

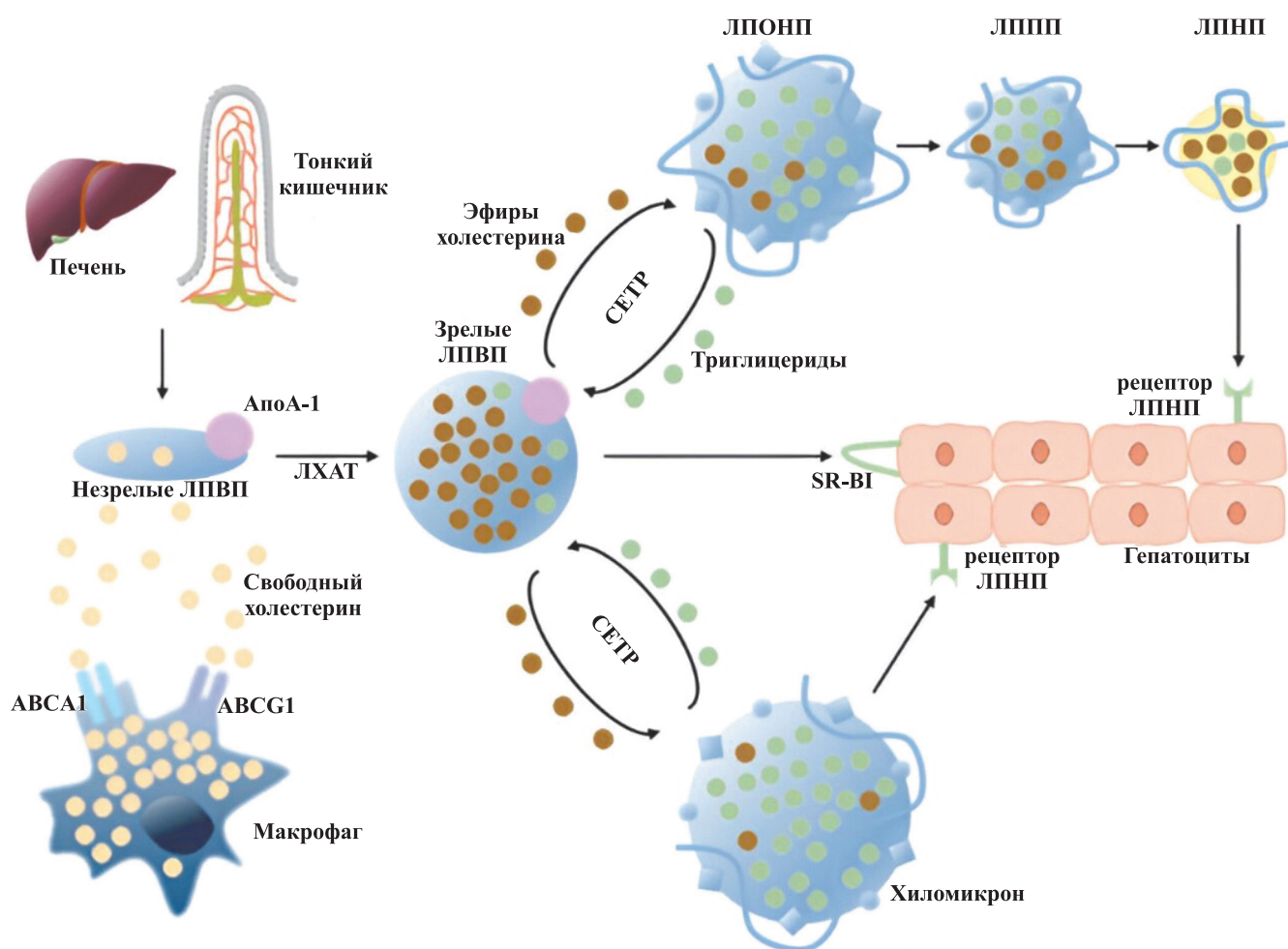


Рис. 2. Метаболизм липопротеинов и обратный транспорт холестерина [12]. В печени и кишечнике синтезируется аполипопротеин А-I (апоА-I). АпоА-I взаимодействует с транспортером ABCA1. ABCA1 переносит свободный холестерин из макрофагов на апоА-I, формируя незрелые дисковидные ЛПВП. Незрелые ЛПВП затем взаимодействуют с другими транспортерами, такими как ABCG1, получая дополнительный свободный холестерин. Под действием фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) свободный холестерин на поверхности ЛПВП эстерифицируется в эфиры холестерина (ЭХС), которые перемещаются в гидрофобное ядро частицы. Это превращает незрелые дисковидные ЛПВП в зрелые сферические ЛПВП, богатые ЭХС. Белок переноса эфиров холестерина (СЕТР) обменивает ЭХС из зрелых ЛПВП на триглицериды (ТГ) из атерогенных липопротеинов – липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), тем самым происходит процесс формирования липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). ЛПВП обогащаются ТГ и теряют ЭХС, становясь менее зрелыми и более подверженными катаболизму. Рецептор ЛПНП на поверхности гепатоцитов захватывает ЛПНП, богатые ЭХС после обмена с СЕТР. Это основной путь поступления холестерина в печень из крови («прямой» путь). Белок-рецептор SR-BI, также расположенный на гепатоцитах, опосредует селективный захват ЭХС непосредственно из зрелых ЛПВП без поглощения и разрушения всей частицы. Это ключевой этап обратного транспорта холестерина – доставки холестерина, собранного ЛПВП из периферических тканей (макрофагов), в печень

Fig. 2. High-density lipoprotein (HDL) metabolism in reverse cholesterol transport [12]. Apolipoprotein A-I (apoA-I) is secreted by liver and intestine. It interacts with the ATP-binding cassette subfamily member 1 (ABCA1) transporter, which facilitates the transfer of free cholesterol from macrophages to apoA-I, forming nascent, disc-shaped HDL particles. These nascent HDL particles subsequently interact with other transporters, such as ABCG1, to acquire additional free cholesterol. Under the action of lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), free cholesterol on the HDL surface is esterified into cholesteryl ester (CE) and incorporated into the particle's hydrophobic core, transforming immature HDL into mature, spherical HDL particles rich in CE. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) mediates the exchange of CE from mature HDL for triglycerides (TG) from atherogenic lipoproteins such as very low-density lipoproteins (VLDL), resulting in the formation of low-density lipoproteins (LDL). TG-enriched HDL becomes less mature and more prone to catabolism. LDL receptors on hepatocytes capture LDL particles – enriched in cholesterol after CETP-mediated exchange – providing the primary «direct» route of cholesterol delivery to the liver. In parallel, the scavenger receptor class B type I (SR-BI) receptor on hepatocytes selectively uptakes CE directly from mature HDL without degrading the entire particle. This process constitutes the central mechanism of reverse cholesterol transport, through which cholesterol collected by HDL from peripheral tissues (notably macrophages) is returned to the liver. IDL, intermediate-density lipoprotein

Карбамилрование аполипопротеинов (например, АроВ-100 и АроА-I) является другим важным процессом, который может ухудшить функциональность рецепторов ЛПНП и усилить дислипидемию. Окисление и карбамилрование АроВ-100 могут привести к снижению активности рецепторов ЛПНП, что уменьшает их способность связывать и утилизировать ЛПНП. Кроме того, окисленные ЛПНП могут быть поглощены макрофагами, что способствует развитию атеросклероза [11].

У пациентов с ХБП чаще наблюдаются малые плотные формы ЛПНП (sdLDL), которые имеют более низкую аффинность к рецепторам ЛПНП по сравнению с крупными формами ЛПНП. Это снижает их утилизацию клетками и увеличивает продол-

жительность их циркуляции в крови. В свою очередь нарушение функции почек влияет на баланс белков и электролитов, что может изменять концентрацию аполипопротеинов (особенно ароВ и ароЕ), необходимых для взаимодействия ЛПНП с рецепторами. Это приводит к замедлению выведения ЛПНП из крови [12].

ДИСФУНКЦИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ И ПОТЕРЯ ИХ АНТИАТЕРОГЕННЫХ СВОЙСТВ

У пациентов с ХБП часто наблюдается снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови. Это связано с нарушением их синтеза и ускоренным катаболизмом. Снижение концентрации

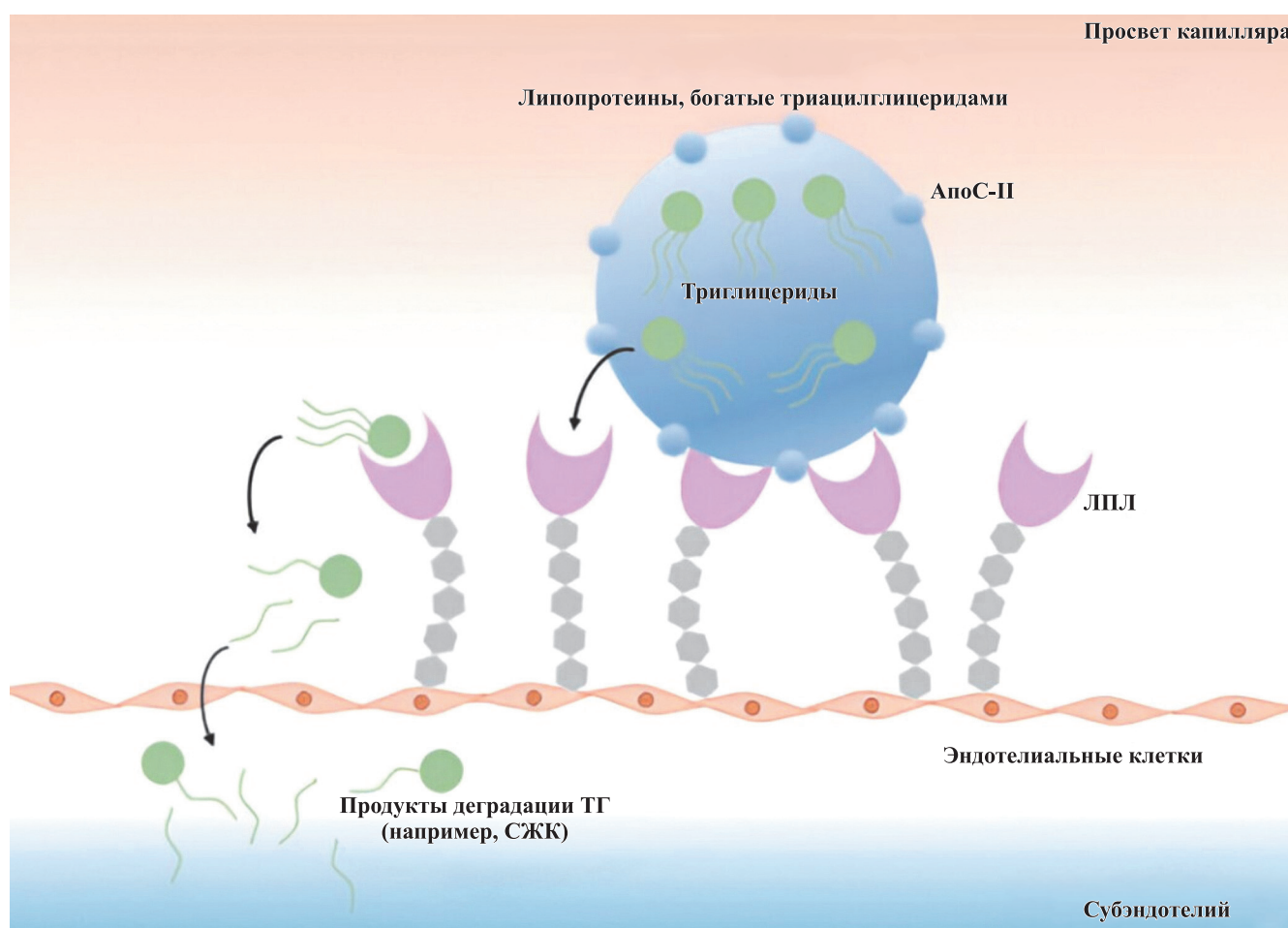


Рис. 3. Механизм липолиза триглицеридов [12]. Липопротеины, богатые триацилглицеридами (например, хиломикроны или ЛПОНП), попадают в просвет капилляра. На поверхности этих липопротеинов находится апоС-II, который активирует липопротеинлипазу (ЛПЛ), расположенную на поверхности эндотелиальных клетках. Под действием ЛПЛ триацилглицериды (ТГ) гидролизуются до свободных жирных кислот (СЖК) и других продуктов деградации. Эти продукты затем проникают через эндотелий в субэндотелиальное пространство, где могут использоваться тканями для энергетических нужд или запасаться

Fig. 3. Mechanism of triglyceride lipolysis [12]. Triglyceride (TG)-rich lipoproteins (i.e., chylomicron and very low-density lipoprotein [VLDL]), enter the capillary lumen. Apolipoprotein C-II (apoC-II) on the surface of these particles activates lipoprotein lipase (LPL), an enzyme anchored on the surface of endothelial cells. LPL degrades TG to release free fatty acids (FFAs) and other degradation products. The liberated FFAs then diffuse across the endothelium into the subendothelial space, where they can be used by tissues for energy needs or stored

холестерина ЛПВП связано с параллельным снижением концентрации его основных апопротеинов, а именно АроА-I и АроА-II. В свою очередь, уровни АроА-I и АроА-II снижены пропорционально степени почечной дисфункции. При ХБП в организме накапливаются токсичные метаболиты, которые подавляют синтез АроА-I в печени. Дефицит АроА-I приводит к формированию дисфункциональных частиц ЛПВП, которые теряют способность к обратному транспорту холестерина [13].

Под влиянием окислительного стресса, уремических токсинов и хронического воспаления снижается активность транспортеров ABCG1 и ABCA1, ответственных за выведение холестерина из макрофагов и образование свободного холестерина. Уменьшение уровня свободного холестерина нарушает созревание ЛПВП, вследствие чего возрастает количество незрелых дисковидных ЛПВП. Кроме того, снижение транспорта холестерина из макрофагов способствует формированию пенных клеток в сосудистой стенке, что ускоряет прогрессирование атеросклероза [12].

Помимо этого, ЛПВП теряет способность захватывать холестерин из периферических тканей из-за снижения экспрессии рецептора SR-B1 в печени. Этот рецептор отвечает за захват холестерина из ЛПВП, и его недостаточность приводит к накоплению холестерина в сосудистой стенке, также способствуя развитию атеросклеротических бляшек [14].

Окислительный стресс, характерный для ХБП, способствует образованию активных форм кислорода, которые окисляют липиды и белки ЛПВП. Это, наряду с повышением уровня триглицеридов из-за снижения активности ЛПЛ, делает ЛПВП менее эффективным в транспорте холестерина. Окисленные ЛПВП не только теряют свои антиатерогенные свойства, но и могут приобретать провоспалительные и проатерогенные характеристики. Кроме того, при ХБП наблюдается ускоренное выведение ЛПВП из кровотока из-за нарушения их структуры и функции. Это сокращает время циркуляции ЛПВП в крови и снижает их общую эффективность в поддержании липидного обмена и защите сосудов [15].

У пациентов с ХБП также отмечается снижение уровня лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) в плазме крови. ЛХАТ – это фермент, который играет ключевую роль в метаболизме липопротеинов, включая модифицирование холестерина в холестериновые эфиры, что способствует формированию и стабильности липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и играет важную роль в обратном транспорте холестерина. Снижение активности данного фермента связано с уменьшением экспрессии гена ЛХАТ в печени, которая является основным местом их синтеза [16]. При дефиците или нарушении активности фермента ЛХАТ происходит накопление свободного холестерина в частицах ЛПВП. Это при-

водит к нарушению процесса образования эфиров холестерина, из-за чего в организме накапливаются аномальные липиды, такие как неэтерифицированный холестерин и фосфолипиды. Подобные изменения в липидном составе серьезно нарушают структурную целостность и функциональную активность ЛПВП [17].

Накопление уремических токсинов, таких как индоксил сульфат и пара-крезол, увеличивает активность транспортного белка холестериновых эфиров (cholesteryl ester transfer protein, CETP). CETP способствует переносу эфиров холестерина из ЛПВП в ЛПНП и липопротеины, богатые триглицеридами (такие как ЛПОНП и ЛППП). Перенос эфиров холестерина из ЛПВП в ЛПНП увеличивает их уровень и делает их более атерогенными, что также приводит к уменьшению размера и снижению функциональности ЛПВП, ухудшая его способность к обратному транспорту холестерина (рис. 4) [18].

ВЛИЯНИЕ ХБП НА УРОВЕНЬ ЛИПОПРОТЕИНА(А)

Липопротеин(а), Лп(а), – это сложная липопротеиновая частица крови, которая по структуре напоминает ЛПНП, но отличается наличием уникального белка – аполипопротеина(а), аро(а), соединенного с ароВ-100 через дисульфидную связь. Аро(а) содержит повторяющиеся домены, схожие с плазминогеном – белком, участвующим в растворении тромбов. Это структурное сходство объясняет способность Лп(а) вмешиваться в процессы фибринолиза, повышая риск тромбообразования. Лп(а) признан независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт [19].

Концентрация Лп(а) в плазме определяется балансом между его синтезом в печени и катаболизмом, в котором, вероятно, участвуют почки, однако этот механизм изучен недостаточно. Повышение уровня Лп(а) наблюдается при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), даже на начальных стадиях почечной дисфункции [20]. Повышенные уровни Лп(а) были ассоциированы с умеренным снижением СКФ (60–90 мл/мин/1,73 м²) даже после учета альбуминурии. В другом популяционном исследовании с участием многонациональной когорты выявили слабую положительную связь между снижением СКФ и уровнями Лп(а), особенно среди неиспаноязычных чернокожих, что указывает на возможные этнические различия. Однако авторы отметили, что вариации в размере изоформ аро(а) между этническими группами могли частично объяснить наблюдаемую гетерогенность [21].

В детальном исследовании с участием 227 белых пациентов без нефротического синдрома и разной

степенью почечной дисфункции получены данные, что концентрации Лп(а) у пациентов с ХБП достоверно превышали уровни в контрольной группе без ХБП. Кроме того, обнаружена обратная зависимость между функцией почек и уровнями Лп(а): наиболее высокие значения Лп(а) регистрировались у пациентов с максимальным нарушением почечной функции, независимо от типа основного заболевания почек. При этом связь между функцией почек и Лп(а) наблюдалась исключительно в подгруппе пациентов с крупными изоформами аро(а) и без нефротического синдрома [22].

У пациентов с ХБП повышение уровня Лп(а), вероятно, связано с приобретенным нарушением их катаболизма. Это предположение подтверждается исследованием, в котором изучался обмен Лп(а) *in vivo*

у пациентов на гемодиализе. Результаты показали, что фракционная скорость катаболизма как аро(а), так и ароВ, являющихся ключевыми белковыми компонентами Лп(а), у данной группы пациентов была значительно ниже, чем у здоровых лиц. В результате замедленного катаболизма время циркуляции Лп(а) в крови увеличивается, что и приводит к накоплению этих частиц [22].

РОЛЬ ХБП В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ

При ХБП нарушается выведение токсинов и промежуточных метаболитов, что создает уремическую среду, негативно влияющую на чувствительность тканей к инсулину. Следует подчеркнуть, что уре-

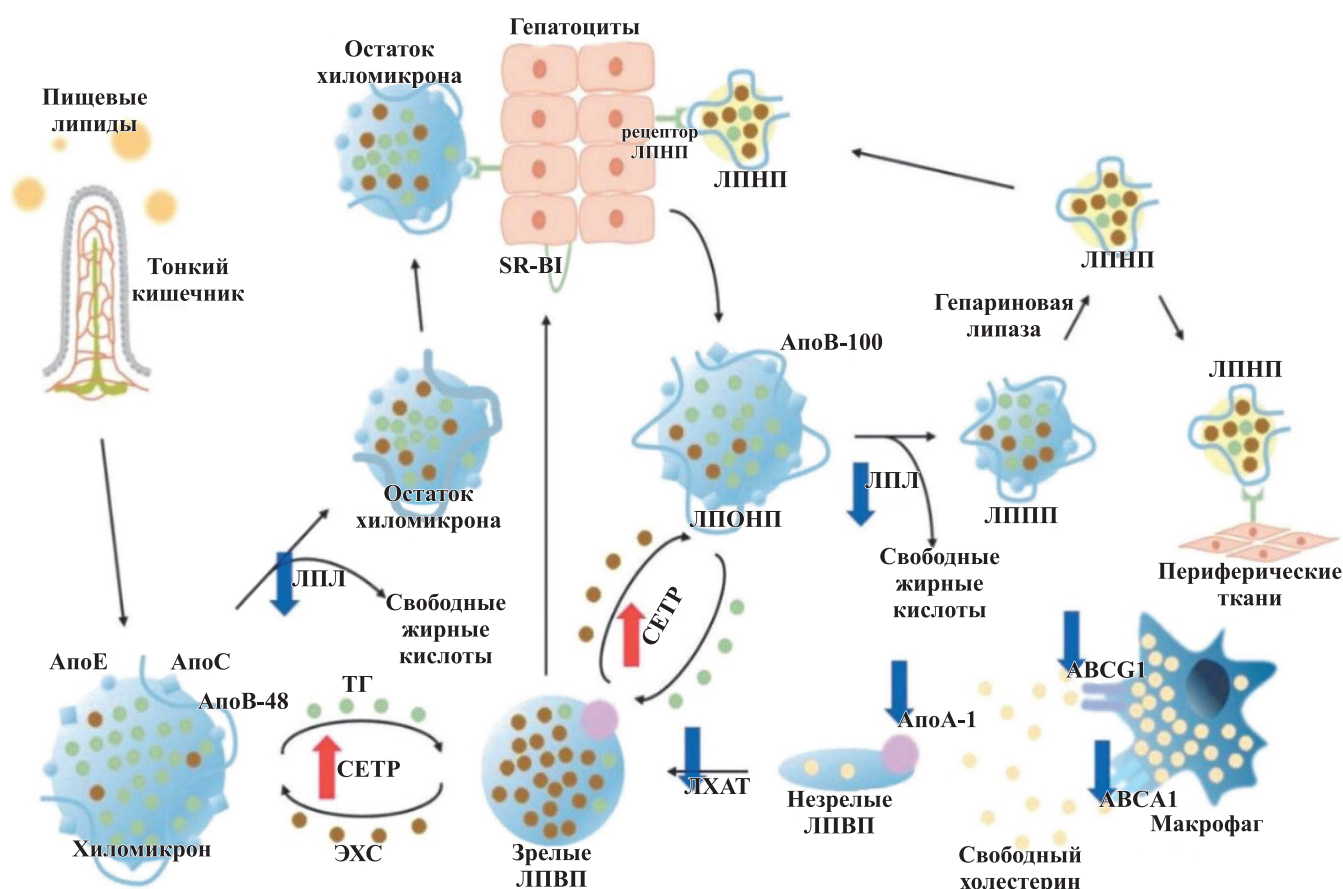


Рис. 4. Схематическое изображение нарушений, возникающих в метаболизме липопротеинов при ХБП [12]. Снижается активность липопротеинлипазы (ЛПЛ), что приводит к накоплению липопротеинов, богатых триглицеридами. Снижение синтеза АпоА-1 в сочетании со снижением активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛКАТ), АВСГ1 и АВСА1 приводит к увеличению дисфункциональных ЛПВП, не способных к обратному транспорту холестерина. Увеличение активности транспортного белка CETP способствует повышению уровня ЛПНП и увеличивает их проатерогенный эффект

Fig. 4. Schematic representation of defective lipoprotein metabolism in chronic kidney disease (CKD) [12]. In CKD, reduced lipoprotein lipase (LPL) activity results in the accumulation of triglyceride (TG)-rich lipoproteins. Simultaneously, decreased synthesis of apolipoprotein A-I (ApoA-I) and reduced activity of lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), as well as the cholesterol transporters ATP-binding cassette subfamily member 1 (ABCA1) and ATP-binding cassette subfamily G member 1 (ABCG1), lead to the formation of dysfunctional high-density lipoprotein (HDL) particles incapable of effective reverse cholesterol transport. Increased activity of cholesterol ester transfer protein (CETP) raises LDL levels and enhances their proatherogenic potential. CE, cholesteryl ester; IDL, intermediate-density lipoprotein

мические токсины, такие как индоксил сульфат и пара-крезол, не только усиливают инсулинорезистентность, но и прямо повреждают эндотелий сосудов, усугубляя атеросклероз на фоне дислипидемии. Дополнительным фактором выступают хроническое воспаление и окислительный стресс, характерные для ХБП, которые подавляют сигнальные пути инсулина и нарушают регуляцию липидного обмена [23].

Инсулинорезистентность, являясь ключевым звеном метаболических нарушений, оказывает значительное влияние на развитие дислипидемии у пациентов с ХБП, особенно среди тех, кто получает заместительную почечную терапию. Во-первых, при инсулинорезистентности снижается способность клеток адекватно реагировать на инсулин, что приводит к компенсаторной гипергликемии и усилению липолиза. В результате этого процесса повышается уровень свободных жирных кислот, которые, поступая в печень, стимулируют синтез ТГ и ЛПОНП. Важно отметить, что у пациентов с ХБП данный механизм усугубляется из-за сниженной активности ЛПЛ. Это способствует накоплению атерогенных частиц и формированию характерной для дислипидемии картины: высокого уровня триглицеридов, низкого уровня ЛПВП и увеличения количества мелких плотных частиц ЛПНП [24].

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ

При проведении процедуры программного гемодиализа используется гепарин, который предотвращает свертывание крови в экстракорпоральном контуре. Применение гепарина ведет к временной активизации ЛПЛ. Однако при повторных процедурах происходит истощение ЛПЛ, что приводит к снижению ее активности между сеансами гемодиализа. Это нарушает катаболизм триглицеридов и способствует их накоплению в крови, а также увеличению уровня ЛПОНП и хиломикронов [25].

Во время процедур гемодиализа (ГД) через полупроницаемую мембрану теряются низкомолекулярные вещества. Карнитин, необходимый для транспорта жирных кислот в митохондрии, удаляется во время ГД. Его дефицит нарушает β -окисление жирных кислот, повышая уровень ТГ и свободных жирных кислот [26].

Также проведение программного гемодиализа ведет к усугублению окислительного стресса, обусловленного множеством факторов. Одним из них является контакт крови с мембранами, что приводит к активации лейкоцитов, тромбоцитов и системы комплемента. При контакте с мембраной диализатора происходит повышение активности нейтрофилов и моноцитов, что повышает выработку провоспалительных

цитокинов (IL-6, TNF- α), а также выделяют активные формы кислорода (АФК) через НАДФН-оксидазу и миелопероксидазу. Бионесовместимые мембраны (например, целлюлозные) запускают каскад комплемента (C3a, C5a), что усиливает воспаление и продукцию АФК. Также происходит потеря антиоксидантов, таких как витамины С и Е, глутатион. Возникающие во время диализа циклы ишемии–реперфузии усиливают продукцию АФК [27].

Дислипидемия более часто встречается у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе. Прежде всего стоит отметить, что этот метод лечения хронической болезни почек подразумевает использование диализатов с высоким содержанием глюкозы, которая выполняет роль осмотического агента. В результате постоянного воздействия глюкозы происходит ее абсорбция в системный кровоток, что может провоцировать метаболические нарушения. Например, избыток глюкозы нередко приводит к гипертриглицеридемии, поскольку стимулирует синтез ЛПОНП в печени. Кроме того, длительная гипергликемия способствует развитию инсулинорезистентности, что дополнительно усугубляет дисбаланс липидов [28].

Также важно подчеркнуть, что у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на гемодиализе, практически всегда наблюдается значительное повышение уровня Лп(а) – в среднем в 5–10 раз по сравнению с пациентами с легким и умеренным снижением почечной функции [29]. Стоит отметить, что у пациентов на программном гемодиализе уровень Лп(а) повышается в зависимости от размера изоформ аро(а), причем значительное увеличение концентрации Лп(а) по сравнению со здоровыми людьми отмечается только у тех, кто имеет изоформы аро(а) крупного размера. Однако у пациентов, проходящих перитонеальный диализ, наблюдаются более высокие уровни Лп(а) независимо от размера изоформ аро(а) [22].

ДИСЛИПИДЕМИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Дислипидемия у пациентов с пересаженной почкой представляет собой важную клиническую проблему, которая требует особого внимания. Прежде всего стоит отметить, что это состояние встречается примерно у 60% реципиентов почечного трансплантата, что значительно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний – основной причины смертности в данной группе. Кроме того, нарушение липидного обмена может негативно влиять на функцию трансплантата, ускоряя развитие нефропатии [30]. У пациентов, перенесших трансплантацию почки, уровни Лп(а) снижаются, что согласуется с метаболической ролью почек в катаболизме Лп(а) и с представлением

о том, что изменения Лп(а), наблюдаемые при ХБП, обусловлены потерей функциональности почечной ткани [22].

Основными причинами дислипидемии у таких пациентов является иммуносупрессивная терапия. Кортикостероиды (например, преднизолон) при длительном применении неизбежно нарушают липидный метаболизм. Глюкокортикоиды также усиливают инсулинорезистентность, что приводит к активации липолиза в жировой ткани и повышению уровня свободных жирных кислот в крови. Это стимулирует синтез ТГ и ЛПОНП в печени. Кроме того, кортикостероиды подавляют активность ЛПЛ, что усугубляет гипертриглицеридемию [31].

Ингибиторы кальциневрина (ИК) – циклоспорин А и такролимус – играют ключевую роль в предотвращении отторжения трансплантата, однако их влияние на липидный профиль остается клинически значимым. Циклоспорин А, как показывают исследования, демонстрирует дозозависимый эффект на липидный обмен. Он повышает уровень ХС, ТГ и ЛПНП. Кроме того, циклоспорин А снижает концентрацию ЛПВП, вероятно, из-за подавления синтеза аполипопротеина А-I. Также циклоспорин А стимулирует окисление ЛПНП, превращая их в высокоатерогенную форму. Такролимус, хотя и относится к той же группе ИК, ассоциирован с более мягким влиянием на липидный профиль. Он реже вызывает гиперхолестеринемию и в меньшей степени снижает ЛПВП по сравнению с циклоспорином А. Однако в ряде случаев может повышать уровень ТГ, особенно при комбинации с кортикостероидами. Интересно, что данные о влиянии такролимуса на окисление ЛПНП остаются неоднозначными [32].

Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин и его производные (рапалоги), оказывают комплексное влияние на липидный обмен, что приводит к развитию дислипидемии. Основные механизмы этого явления связаны с воздействием на mTOR-комплексы (mTORC1 и mTORC2), которые играют ключевую роль в регуляции метаболизма липидов. Ингибирование mTORC1 приводит к снижению липогенеза. Кроме того, mTORC1 контролирует процесс адипогенеза, ингибируя пролиферацию адипоцитов. В результате уменьшается накопление жировой ткани. Однако несмотря на снижение липогенеза, ингибирование mTORC1 усиливает липолиз за счет активации липаз, таких как гормон-чувствительная липаза и адпонутриновая триглицеридлипаза, а также стимулирует липофагию (процесс разрушения липидных капель). Это приводит к высвобождению свободных жирных кислот и увеличению уровня липидов в крови. Еще одним важным эффектом ингибирования mTORC1 является снижение экспрессии рецепторов ЛПНП в печени, что уменьшает клиренс ЛПНП из крови и способствует развитию гиперхо-

лестеринемии [33]. Влияние mTORC2 на липидный обмен менее изучено, но известно, что он участвует в активации протеинкиназы АКТ1, которая регулирует липогенез и липолиз. Хроническое применение рапалогов может также ингибировать mTORC2, что усугубляет дислипидемию. Несмотря на негативное влияние на липидный профиль, ингибиторы mTOR также демонстрируют антиатеросклеротические эффекты. Они способствуют уменьшению содержания макрофагов в атеросклеротических бляшках, активируют аутофагию и усиливают отток холестерина из макрофагов, что снижает образование пенных клеток. Эти эффекты могут компенсировать негативное влияние дислипидемии на прогрессирование атеросклероза [34].

МЕТОДЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗПТ

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Статины занимают центральное место в лечении дислипидемии благодаря их доказанной способности снижать сердечно-сосудистые риски и являются препаратами первой линии для лечения дислипидемии. Прежде всего механизм их действия основан на конкурентном ингибировании фермента ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого звена в синтезе холестерина в печени. Во-первых, это приводит к снижению внутриклеточного содержания холестерина, что компенсаторно увеличивает экспрессию рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов. В результате значительно усиливается клиренс атерогенных липопротеидов из кровотока, причем наиболее выражено снижаются именно мелкие плотные частицы ЛПНП, обладающие наибольшей атерогенностью. Помимо основного гиполипидемического эффекта статины обладают плеiotропными действиями: уменьшают воспаление сосудистой стенки, улучшают функцию эндотелия, стабилизируют атеросклеротические бляшки и снижают тромбогенный потенциал крови. Статины демонстрируют дозозависимую эффективность: низкие дозы снижают ЛПНП на 20–30%, максимальные – на 50–55%. Тем не менее применение статинов требует внимания к побочным эффектам, среди которых наиболее клинически значимы миопатии (частота 0,1–0,5%) и повышение печеночных ферментов (2–3%). Риск осложнений возрастает при комбинации с фибратами, макролидами или антиаритмиками, метаболизирующимися через систему CYP3A4 [35].

Применение статинов у пациентов, получающих диализ, остается одной из наиболее противоречивых тем в современной нефрологии и кардиологии. Прежде всего важно подчеркнуть, что у этой катего-

рии больных дислипидемия имеет уникальные черты: нормальный или даже сниженный уровень ЛПНП часто сочетается с высоким содержанием триглицеридов, окисленных липопротеинов и Лп(а), что создает сложности для стандартной терапии. Однако ключевой вопрос – эффективность статинов в снижении сердечно-сосудистых событий – до сих пор не имеет однозначного ответа. Крупные клинические исследования (AURORA, 4D) продемонстрировали, что статины не снижают общую смертность у пациентов на гемодиализе, несмотря на умеренное уменьшение уровня ЛПНП. С другой стороны, в подгруппах пациентов с сахарным диабетом или выраженной гиперхолестеринемией (ЛПНП >3,76 ммоль/л) розувастатин или аторвастатин снизили риск инфаркта миокарда. Важно отметить, что дозировки должны быть скорректированы из-за повышения риска побочных эффектов [4]. Рабочая группа KDIGO не рекомендует начало терапии статинами у пациентов, получающих диализ, если терапия статинами не была инициирована до начала диализа [36].

Применение статинов у пациентов с почечным трансплантатом представляет собой сложную клиническую задачу, требующую тщательного баланса между эффективностью и безопасностью. Прежде всего следует подчеркнуть, что эта категория больных относится к группе высокого сердечно-сосудистого риска, причем дислипидемия у них носит особый характер, в основном обусловленный иммуносупрессивной терапией. Стоит отметить, что традиционные иммунодепрессанты – ингибиторы кальциневрина (циклоsporин, такролимус) и ингибиторы mTOR (эверолимус, сиролимус) – существенно влияют на метаболизм статинов, повышая риск побочных эффектов [37]. Согласно рекомендациям KDIGO, при лечении дислипидемии у пациентов с почечным трансплантатом предлагается использовать статины как первую линию, однако рекомендация оценивается как «слабая» [36].

Ингибитор абсорбции холестерина

В настоящее время единственным применяемым препаратом данной группы является эзетимиб. Эзетимиб принципиально отличается от статинов по механизму действия: он избирательно ингибирует всасывание холестерина в тонком кишечнике, блокируя белок-переносчик NPC1L1, что приводит к снижению поступления холестерина в печень на 54%. Это вызывает компенсаторное увеличение синтеза холестерина, благодаря чему достигается снижение уровня холестерина ЛПНП на 22,3% [38]. По сравнению с монотерапией статинами комбинация эзетимиба и статинов снижает уровень ЛПНП на 24%, АроВ-100 – на 14%, триглицеридов – на 12% и высокочувствительного С-реактивного белка – на 13%, при этом уровень ЛПВП не изменяется. Тем не

менее следует учитывать, что монотерапия эзетимибом обеспечивает относительно умеренное снижение ЛПНП, что может быть недостаточно для пациентов с выраженной гиперхолестеринемией [39].

Фармакокинетика эзетимиба делает его подходящим для диализных пациентов. В отличие от статинов, которые преимущественно выводятся печенью, эзетимиб метаболизируется в кишечнике и печени с образованием активного глюкуронида, который выводится как почками (около 10%), так и кишечником. Важно отметить, что исследования (включая исследование SHARP) продемонстрировали, что фармакокинетика эзетимиба значительно не изменяется при почечной недостаточности, включая пациентов на диализе, что позволяет применять стандартную дозу 10 мг/сут без необходимости коррекции. С клинической точки зрения эзетимиб обладает несколькими ключевыми преимуществами у диализных пациентов. Во-первых, он эффективно дополняет действие статинов (если они применяются), позволяя достичь целевых уровней ЛПНП без увеличения дозы статинов и связанного с этим риска побочных эффектов. Однако исследование SHARP, изучавшее применение эзетимиба в комбинации с симвастатином у пациентов с ХБП, не обладало достаточной мощностью для оценки эффектов на сердечно-сосудистые события отдельно у пациентов на диализе и не на диализе [2]. Учитывая данные этого исследования, рабочая группа KDIGO не рекомендует начало терапии эзетимибом у данной группы пациентов, если она не инициирована до диализа [36].

Применение эзетимиба у пациентов с почечным трансплантатом представляет собой важный инструмент в коррекции дислипидемии, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии. Эзетимиб минимально взаимодействует с иммунодепрессантами, такими как такролимус или циклоsporин. В отличие от многих статинов, которые метаболизируются через систему CYP3A4 (что повышает риск межлекарственных взаимодействий), эзетимиб практически не влияет на этот путь, снижая вероятность нежелательных эффектов. С клинической точки зрения эзетимиб демонстрирует доказанную эффективность у реципиентов почечного трансплантата, в исследовании SHARP у пациентов с хронической болезнью почек (включая трансплантированных) комбинация эзетимиба с симвастатином снижала риск сердечно-сосудистых событий на 17% [40]. Для исключения применения высоких доз статинов предлагается применять их совместно с эзетимибом [37].

Фибраты

Фибраты занимают важное место в терапии дислипидемии с преобладанием гипертриглицеридемии. Прежде всего их механизм действия связан с активацией ядерных рецепторов PPAR- α , что приводит

к усилению экспрессии генов, ответственных за метаболизм липидов. Это стимулирует синтез липопротеинлипазы – фермента, расщепляющего ТГ в составе хиломикронов и ЛПОНП, что резко снижает их уровень в крови. Кроме того, фибраты повышают концентрацию ЛПВП за счет усиления синтеза апо-липопротеина А-I и А-II, а также ускоряют обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень. Применение фибратов может быть связано с рядом побочных эффектов. Чаще всего возникают расстройства желудка, нарушения в работе печени или прогрессирование желчекаменной болезни. Также эти препараты иногда провоцируют панкреатит. Самое опасное осложнение – миопатия, риск которой увеличивается, если фибраты сочетают со статинами [41].

Применение фенофибратов ограничено для пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (КК <60 мл/мин) в связи с высоким риском развития побочных эффектов [36].

Применение фибратов у пациентов с почечным трансплантатом практически не имеет доказательной базы. Хотя и имеются данные о положительном влиянии фибратов на липидный профиль у этих пациентов [42], нефротоксичность фибратов ограничивает их применение у реципиентов почечного трансплантата и требует дополнительных исследований для определения безопасности фибратов у данной группы пациентов [43].

Секвестранты желчных кислот

Секвестранты желчных кислот как класс гиполипидемических препаратов применяются в клинической практике значительно реже других средств, особенно у пациентов с ХБП, что обусловлено рядом ограничений. Во-первых, их способность снижать уровень ЛПНП составляет лишь 10–20%, что существенно уступает эффективности статинов. Во-вторых, эти препараты могут провоцировать повышение уровня ТГ, что делает их противопоказанными при гипертриглицеридемии. Кроме того, применение секвестрантов желчных кислот при ХБП остается малоизученным: отсутствие убедительных данных о их безопасности и эффективности в этой группе пациентов, а также риски, связанные с нарушением всасывания питательных веществ и лекарств, существенно ограничивают их использование [4].

Ниацин

Ниацин, не выводимый почками, теоретически может считаться безопасным при ХБП, однако его применение на практике ограничено из-за побочных реакций и недостаточной доказательной базы. Краткосрочные исследования демонстрируют эффективность препарата в снижении уровня липидов у пациентов с ХБП, что подтверждает его потенциал

в коррекции дислипидемии. В последние годы растет интерес к использованию ниацина и его аналога ниацинамида у пациентов с ХБП и терминальной почечной недостаточностью в связи со способностью этих соединений снижать уровень фосфатов. Согласно метаанализу рандомизированных контролируемых испытаний, ниацин у пациентов на диализе достоверно уменьшает концентрацию фосфора в сыворотке, не влияя на уровень кальция, а также повышает содержание ЛПВП. При этом значимого воздействия на ЛПНП, ТГ или общий холестерин зафиксировано не было, а данные о влиянии на сердечно-сосудистые события остаются неизученными. Таким образом, несмотря на перспективность ниацина в контроле фосфорно-кальциевого обмена и дислипидемии, его широкое внедрение требует дальнейших исследований, включая оценку долгосрочной безопасности и клинических результатов [4].

Бемпедоевая кислота

Бемпедоевая кислота представляет собой гиполипидемический препарат, одобренный для снижения уровня ЛПНП у пациентов, не достигающих целевых значений ЛПНП на фоне терапии статинами или с их непереносимостью. Механизм ее действия основан на ингибировании фермента АТФ-цитратлиазы – ключевого элемента в синтезе холестерина в печени, причем воздействие происходит на более раннем этапе метаболического пути по сравнению со статинами. В настоящее время применение бемпедоевой кислоты при ХБП одобрено без корректировки дозировки для СКФ >30 мл/мин/1,73 м² [44]. Масштабное клиническое исследование CLEAR Outcomes (2023) продемонстрировало, что препарат снижает уровень ЛПНП на 15–25% в монотерапии и до 35–40% в комбинации с эзетимибом, а также уменьшает риск основных сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт) на 13% у пациентов с непереносимостью статинов. При этом бемпедоевая кислота обладает рядом преимуществ: она не вызывает мышечных симптомов, может комбинироваться с другими гиполипидемическими средствами (статинами, ингибиторами PCSK9) и принимается однократно в сутки в фиксированной дозе 180 мг, что повышает приверженность лечению. Однако применение препарата сопряжено с определенными ограничениями. Например, он может повышать уровень мочевой кислоты на 10–15%, увеличивая риск подагры, а в редких случаях провоцировать тендинит или разрыв сухожилий [45]. Возможность применения у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, требует дальнейшего изучения.

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизинкесина типа 9 (PCSK9)

Фермент PCSK9 связывает рецепторы ЛПНП на поверхности гепатоцита. PCSK9, разрушая ЛПНП-рецептор, не позволяет ему рециркулировать из клетки к поверхности клеточной мембраны. Это приводит к уменьшению количества ЛПНП-рецепторов и как следствие – к увеличению ЛПНП в крови [46]. Ингибиторы PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб) представляют собой моноклональные антитела, которые блокируют взаимодействие PCSK9 с рецепторами ЛПНП. Это сохраняет рецепторы на поверхности печеночных клеток, усиливая захват и катаболизм ЛПНП, что снижает их уровень в крови на 50–60% даже у пациентов с рефрактерной гиперхолестеринемией [47]. Доклинические исследования показали, что ингибирование PCSK9 может ослабить атерогенез и воспаление в атеросклеротической бляшке. Помимо повышения уровня ЛПНП в плазме PCSK9, по-видимому, способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза. Ингибирование PCSK9 может обеспечить ангиопротективный эффект, выходящий за рамки его липидснижающего эффекта [48]. Этот класс препаратов снижает уровень ЛПНП и Лп(а), а также сердечно-сосудистые события в группах вторичной профилактики. Ингибиторы PCSK9 обладают более быстрым и выраженным свойством снижать уровень холестерина ЛПНП, что может быть более эффективным, чем более мягкое снижение, полученное с помощью применения статинов у пациентов с ХБП [49]. Также имеются данные о том, что степень снижения уровня холестерина ЛПНП может модулировать кальцификацию коронарных сосудов. Согласно исследованию, включившему 120 пациентов, ежегодная скорость развития кальцификации коронарных артерий была ниже, когда использовалась комбинированная терапия ингибитора PCSK9 со статином [50].

В анализе восьми исследований фазы III ODYSSEY отмечались изменения в apoB, неЛПВП, Лп(а) и ЛПВП независимо от степени ХБП. Никаких проблем безопасности у пациентов с ХБП по сравнению с общей популяцией исследования не возникло. Однако применение ингибиторов PCSK9 у пациентов с СКФ менее 30 мл/мин не исследовалось [51].

Ингибиторы PCSK9 в качестве дополнительной терапии к статинам безопасны и эффективны при лечении гиперхолестеринемии после трансплантации почки. Они могут минимизировать сердечно-сосудистые события после трансплантации почки. Однако необходимы более длительные испытания с большим количеством пациентов для подтверждения положительного влияния на снижение сердечно-сосудистых событий, выживаемость пациентов и трансплантатов [52].

Инклизирин

Инклизирин также ингибирует PCSK9, однако механизм действия принципиально отличается от механизма действия алирокумаба и эволокумаба. Инклизирин представляет собой малую интерферирующую двухцепочечную модифицированную РНК, связанную с углеводной молекулой N-ацетилгалактозамина (GalNAc) – лигандом асиалогликопротеинового рецептора, экспрессирующегося гепатоцитами. Попадая в гепатоциты, инклизирин вызывает расщепление матричной РНК и соответствующее снижение синтеза белка PCSK9 [53].

Имеются данные анализа исследований ORION-7 и ORION-1, в котором сравнивались фармакокинетика, эффективность и безопасность инклизирин у пациентов с нормальной функцией почек и легкой, умеренной и тяжелой формой ХБП. С учетом полученных данных исследователи пришли к выводу, что коррекция дозы инклизирин в зависимости от степени ХБП не требуется [54].

Описан клинический случай применения инклизирин у пациента, получившего заместительную почечную терапию способом трансплантации почки. СКФ трансплантата рассчитано на уровне около 20 мл/мин на фоне максимально переносимой гиполипидемической терапии (аторвастатин 80 мг и эзетимиб 10 мг в день), у пациента не отмечалось достижения целевого уровня ЛПНП (общий холестерин 5,18 ммоль/л, ЛПНП 2,46 ммоль/л, ЛПВП 2,12 ммоль/л и триглицериды 1,79 ммоль/л). Инклизирин вводился по схеме: первая инъекция, затем через 3 месяца, а затем каждые 6 месяцев. Уровень ЛПНП снизился до 1,03; 1,14 и 1,32 ммоль/л через 6, 9 и 12 месяцев соответственно [55].

Применение инклизирин у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, требует дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дислипидемия у пациентов с ХБП, особенно получающих ЗПТ, представляет собой сложную клиническую проблему, являясь одним из ключевых факторов увеличения риска сердечно-сосудистых событий, являющихся основной причиной смертности в данной группе пациентов. Патогенез нарушений липидного обмена у лиц с ХБП и получающих ЗПТ многофакторный. Анализируя имеющиеся данные, можно сказать, что стратегии медикаментозной терапии у этих пациентов имеют ограниченную доказательную базу. Коррекция дислипидемии у пациентов на ЗПТ должна учитывать метод ЗПТ, сопутствующие заболевания и лекарственные взаимодействия. Медикаментозное лечение дислипидемии у пациентов, получающих ЗПТ, требует проведения исследований для изучения возможностей улучшения прогно-

за этой группы пациентов, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Del Vecchio L, Baragetti I, Locatelli F. New agents to reduce cholesterol levels: implications for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Feb 1; 35 (2): 213–218. doi: 10.1093/ndt/gfz013. PMID: 30753594.
2. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland JJ, Tuttle KR, Khan SS et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Nov 14; 148 (20): 1606–1635. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184. PMID: 37807924.
3. Шутков ЕВ, Николаев АЮ, Филатова НН. Кардиоренальный синдром у больных на заместительной почечной терапии (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2018; 20 (3): 262–273. Shutov EV, Nikolaev AY, Filatova NN. Cardiorenal syndrome in patients on renal replacement therapy (A review). *Nephrology and Dialysis*. 2018; 20 (3): 262–273. [In Russ, English abstract]. doi: 10.28996/2618-9801-2018-3-262-273.
4. Lacount S, Tannock LR, Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR et al. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. 2025. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 26247091.
5. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA*. 1997 Feb 19; 277 (7): 582–594. PMID: 9032168.
6. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Kagan A. The epidemiology of coronary heart disease – the Framingham enquiry. *Proc R Soc Med*. 1962 Apr; 55 (4): 265–271. doi: 10.1177/003591576205500403. PMID: 13884013.
7. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1979 Jan; 90 (1): 85–91. doi: 10.7326/0003-4819-90-1-85. PMID: 217290.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1; 41 (1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21; 41 (44): 4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826. PMID: 31504418.
9. Noels H, Lehrke M, Vanholder R, Jankowski J. Lipoproteins and fatty acids in chronic kidney disease: molecular and metabolic alterations. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Aug; 17 (8): 528–542. doi: 10.1038/s41581-021-00423-5. PMID: 33972752.
10. Harlacher E, Wollenhaupt J, Baaten CCFMJ, Noels H. Impact of Uremic Toxins on Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 4; 23 (1): 531. doi: 10.3390/ijms23010531. PMID: 35008960.
11. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzóška A. Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Nov 3; 9 (11): 1079. doi: 10.3390/antiox9111079. PMID: 33153174.
12. Suh SH, Kim SW. Dyslipidemia in Patients with Chronic Kidney Disease: An Updated Overview. *Diabetes Metab J*. 2023 Sep; 47 (5): 612–629. doi: 10.4093/dmj.2023.0067. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37482655.
13. Cao H, Meng X. HDL and Kidney Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2022; 1377: 163–170. doi: 10.1007/978-981-19-1592-5_13. PMID: 35575929.
14. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 26; 24 (9): 7910. doi: 10.3390/ijms24097910. PMID: 37175617.
15. Marsche G, Heine GH, Stadler JT, Holzer M. Current Understanding of the Relationship of HDL Composition, Structure and Function to Their Cardioprotective Properties in Chronic Kidney Disease. *Biomolecules*. 2020 Sep 21; 10 (9): 1348. doi: 10.3390/biom10091348. PMID: 32967334.
16. Speer T, Ridker PM, von Eckardstein A, Schunk SJ, Fliser D. Lipoproteins in chronic kidney disease: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2021 Jun 7; 42 (22): 2170–2185. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1050. PMID: 33393990.
17. Carty JR, Anastasopoulou C. Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Deficiency. 2024. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. PMID: 38753926.
18. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Dec; 14 (12): 727–749. doi: 10.1038/s41581-018-0072-9. PMID: 30361677.
19. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lyssandrou A, Sarantos S et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules*. 2023 Jan 18; 28 (3): 969. doi: 10.3390/molecules28030969. PMID: 36770634.
20. Ma Z, Zhong J, Tu W, Li S, Chen J. The functions of apolipoproteins and lipoproteins in health and disease. *Mol Biomed*. 2024 Oct 28; 5 (1): 53. doi: 10.1186/s43556-024-00218-7. PMID: 39465476.
21. Ren X, Zhang Z, Yan Z. Association Between Lipoprotein (A) and Diabetic Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 24; 12: 633529. doi: 10.3389/fendo.2021.633529. PMID: 33841331.
22. Enkhmaa B, Berglund L. Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations. *Atherosclerosis*. 2022 May; 349: 53–62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.006. PMID: 35606076.
23. Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, Cattin MR, Barazzoni R. Insulin resistance in chronic uremia. *J Ren Nutr*. 2009 Jan; 19 (1): 20–24. doi: 10.1053/j.jrn.2008.11.014. PMID: 19121765.

24. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29939616.
25. Stegmayr B, Zuo L, Zadora W. Lipid and Bone Effects of Heparin Use During Hemodialysis. *Semin Nephrol.* 2023 Nov; 43 (6): 151480. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151480. PMID: 38195305.
26. Zhu S, Zhang F, Shen AW, Sun B, Xia TY, Chen WS et al. Metabolomics Evaluation of Patients With Stage 5 Chronic Kidney Disease Before Dialysis, Maintenance Hemodialysis, and Peritoneal Dialysis. *Front Physiol.* 2021 Jan 20; 11: 630646. doi: 10.3389/fphys.2020.630646. PMID: 33551851.
27. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zarogiannis S, Eleftheriadis T, Mertens PR. Oxidative stress in hemodialysis: Causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Semin Dial.* 2019 Jan; 32 (1): 58–71. doi: 10.1111/sdi.12745. PMID: 30288786.
28. Cheng XBJ, Bargman J. Complications of Peritoneal Dialysis Part II: Nonmechanical Complications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2024 Jun 1; 19 (6): 791–799. doi: 10.2215/CJN.0000000000000418. PMID: 38190143.
29. Aggarwal HK, Jain D, Lathar M, Yadav RK, Sawhney A. Lipoprotein-A and carotid intima media thickness as cardiovascular risk factors in patients of chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2010 Jul; 32 (6): 647–652. doi: 10.3109/0886022X.2010.486097. PMID: 20540630.
30. Chmielnicka K, Heleniak Z, Dębska-Ślizień A. Dyslipidemia in Renal Transplant Recipients. *Transplantation.* 2022 May 23; 3 (2): 188–199. doi: 10.3390/transplantation3020020.
31. Rahimi L, Rajpal A, Ismail-Beigi F. Glucocorticoid-Induced Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Apr 16; 13: 1133–1145. doi: 10.2147/DMSO.S247379. PMID: 32368109.
32. Rostaing L, Jouve T, Terrec F, Malvezzi P, Noble J. Adverse Drug Events after Kidney Transplantation. *J Pers Med.* 2023 Dec 14; 13 (12): 1706. doi: 10.3390/jpm13121706. PMID: 38138933.
33. Iannuzzo G, Cuomo G, Di Lorenzo A, Tripaldella M, Mallardo V, Iaccarino Idelson P et al. Dyslipidemia in Transplant Patients: Which Therapy? *J Clin Med.* 2022 Jul 14; 11 (14): 4080. doi: 10.3390/jcm11144080. PMID: 35887846.
34. Al-Kuraishy HM, Sulaiman GM, Mohsin MH, Mohammed HA, Dawood RA, Albuhadily AK et al. Targeting of AMPK/MTOR signaling in the management of atherosclerosis: Outmost leveraging. *Int J Biol Macromol.* 2025 May; 309 (Pt 2): 142933. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.142933. PMID: 40203916.
35. Arvanitis M, Lowenstein CJ. Dyslipidemia. *Ann Intern Med.* 2023 Jun; 176 (6): ITC81–ITC96. doi: 10.7326/AITC202306200. PMID: 37307585.
36. Wanner C, Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014 Jun; 85 (6): 1303–1309. doi: 10.1038/ki.2014.31. PMID: 24552851.
37. Ponticelli C, Arnaboldi L, Moroni G, Corsini A. Treatment of dyslipidemia in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf.* 2020 Mar; 19 (3): 257–267. doi: 10.1080/14740338.2020.1732921. PMID: 32073914.
38. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK et al. RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022 Jul 30; 400 (10349): 380–390. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00916-3. PMID: 35863366.
39. Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Boch T, Michaeli T. Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023 Sep; 23 (5): 477–495. doi: 10.1007/s40256-023-00594-5. PMID: 37486464.
40. Luo B, Zhong S, Wang X, Guo P, Hou Y, Di W. Management of blood lipids in post-kidney transplant patients: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2024 Oct 8; 15: 1440875. doi: 10.3389/fphar.2024.1440875. PMID: 39439889.
41. Canfora I, Pierno S. Hypertriglyceridemia Therapy: Past, Present and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024 Sep 8; 25 (17): 9727. doi: 10.3390/ijms25179727. PMID: 39273674.
42. Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S, Bigazzi R, Cernaro V, Del Vecchio L et al. Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2020 Jun; 33 (3): 417–430. doi: 10.1007/s40620-020-00707-2. PMID: 32065354.
43. Tramontano D, Bini S, Maiorca C, Di Costanzo A, Carosi M, Castellese J et al. Renal Safety Assessment of Lipid-Lowering Drugs: Between Old Certainties and New Questions. *Drugs.* 2025 Jun; 85 (6): 755–775. doi: 10.1007/s40265-025-02158-0. PMID: 40106181.
44. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR et al. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019 Mar 14; 380 (11): 1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917. PMID: 30865796.
45. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023 Apr 13; 388 (15): 1353–1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024. PMID: 36876740.
46. Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 30; 22 (11): 5880. doi: 10.3390/ijms22115880. PMID: 34070931.
47. Grzesek G, Dorota B, Wołowicz Ł, Wołowicz A, Osiak J, Kozakiewicz M, Banach J. Safety of PCSK9 inhibitors. *Biomed Pharmacother.* 2022 Dec; 156: 113957. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113957. PMID: 36411665.
48. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascu-

- lar Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2021 Jul; 73 (3): 924–967. doi: 10.1124/pharmrev.120.000096. PMID: 34088867.
49. Mayer G, Dobrev D, Kaski JC, Semb AG, Huber K, Zirklik A et al. Management of dyslipidaemia in patients with comorbidities: facing the challenge. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2024 Nov 6; 10 (7): 608–613. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae058. PMID: 39153964.
50. Ikegami Y, Inoue I, Inoue K, Shinoda Y, Iida S, Goto S et al. The annual rate of coronary artery calcification with combination therapy with a PCSK9 inhibitor and a statin is lower than that with statin monotherapy. *NPJ Aging Mech Dis.* 2018 Jun 22; 4: 7. doi: 10.1038/s41514-018-0026-2. Erratum in: *NPJ Aging.* 2025 Mar 19; 11 (1): 19. doi: 10.1038/s41514-025-00208-1. PMID: 29951223.
51. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018 Jun; 93 (6): 1397–1408. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.011. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29526502.
52. Alotaibi T, Nagib AM, Denewar A, Aboateya H, Halim MA, Mahmoud T et al. Inhibition of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-9 After Kidney Transplant: Single-Center Experience Among Patients With High Cardiovascular Risk. *Exp Clin Transplant.* 2024 Jan; 22 (Suppl 1): 315–322. doi: 10.6002/ect.MESOT2023.P111. PMID: 38385418.
53. Воевода МИ, Гуревич ВС, Ежов МВ, Сергиенко ИВ. Инклисиран – новая эра в гиполипидемической терапии. *Кардиология.* 2022 Jun 30; 62 (6): 57–62. Voevoda MI, Gurevich VS, Ezhov MV, Sergienko IV. Inclisiran – a new era in lipid-lowering therapy. *Kardiologiya.* 2022 Jun 30; 62 (6): 57–62. [In Russ, English abstract]. doi: 10.18087/cardio.2022.6.n2115.
54. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc.* 2020 Jan; 95 (1): 77–89. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.08.021. PMID: 31630870.
55. Ueberdiek L, Jehn U, Pavenstädt H, Gebauer K, Reuter S. Novel Therapeutic Strategies for Dyslipidemia: First Report of Inclisiran Therapy in a Kidney Transplanted Patient. *Transpl Int.* 2023 Jan 26; 36: 11104. doi: 10.3389/ti.2023.11104. Erratum in: *Transpl Int.* 2023 Mar 23; 36: 11313. doi: 10.3389/ti.2023.11313. PMID: 36776901.

Статья поступила в редакцию 22.05.2025 г.
The article was submitted to the journal on 22.05.2025