

ФАКТОРЫ РИСКА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

ЭГАМБЕРДИЕВА Д.А., ДАМИНОВ Б.Т., РАСУЛЕВ Ё.Э., ХАЛМУХАМЕДОВ Ж.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

XULOSA

SURUNKALI BUYRAK YETISHMOVCHILIGINING SO'NGGI BOSQICHIDA O'TKIR KORONAR XODISALARNI RIVOJLANISHINING EPIDEMIOLOGIYASI VA XAVF OMILLARI

Egamberdieva D.A., Daminov B.T., Rasulev Y.E., Halmuhamedov J.A.

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, Toshkent, O'zbekiston

Surunkali buyrak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda o'tkir koronar xodisalar uchun xavf omillari bo'yicha asosiy qoidalarni o'z ichiga oladi.

Kalit so'zlar: xavf omillari, o'tkir koronar xodisalar, surunkali buyrak yetishmovchiligi.

SUMMARY

RISK FACTORS AND EPIDEMIOLOGY OF ACUTE CORONARY EVENTS IN PATIENTS WITH TERMINAL STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Egamberdieva D.A., Daminov B.T., Rasulev Y.E., Halmukhamedov Zh.A.

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Uzbekistan

This clinical review the main provisions on the risk factors for ACS in patients with chronic renal failure.

Key words: risk factors, acute coronary events, chronic kidney disease.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Эгамбердиева Д.А., Даминов Б.Т., Расулев Ё.Э., Халмухамедов Ж.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

В настоящем обзоре собраны основные положения о факторах риска ОКС у больных С ХПН.

Ключевые слова: факторы риска, ОКС, ХБП.

ВВЕДЕНИЕ

Наличие сердечно-сосудистых заболеваний является важным предиктором смертности у пациентов с терминальной стадией болезни почек (ESKD), поскольку на них приходится почти 45% смертей [1, 2]. Из них примерно 10 процентов можно отнести к последствиям ишемической болезни сердца (ИБС). Пациенты с различной степенью хронической дисфункции почек, но не получающие диализ, также имеют заметно повышенный риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС.

Однако относительная распространенность различных типов сердечных заболеваний у диализных пациентов различается по сравнению с населением в целом. Например, единственная, самая крупная и конкретная причина смерти связана с аритмическими механизмами или внезапной остановкой сердца, на которые приходится примерно две трети всех сердечных смертей. Тем не менее, уровень смертности от инфаркта миокарда и заболеваемость ИБС выше среди диализных пациентов по сравнению с пациентами без заболеваний почек.

Факторы риска

Традиционные факторы риска, а следовательно, разница в сердечно-сосудистом прогнозе у диализных пациентов по сравнению с больными без ХБП частично связано и с клиническим статусом пациентов, когда они начинают диализ [1,3–5]. Основываясь на исследовании «Выбор здоровых результатов при лечении ТПН» (CHOICE), большой процент диализных пациентов имеет традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Сюда входят сахарный диабет (54 процента), низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови (33 процента), гипертония (96 процентов), гипертрофия левого желудочка по электрокардиографическим критериям (22 процента), низкая физическая активность (80 процентов) и возраст. Однако следует отметить, что влияние некоторых из этих традиционных факторов риска, таких как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания у диализных пациентов менее очевидно, чем у недиализных пациентов.

Многие диализные пациенты имеют более одного из этих факторов риска, что приводит к еще более высокому риску неблагоприятных исходов [6].

Дополнительные факторы риска включают следующие [7–12].

Дислипидемия – хотя у большинства диализных пациентов уровень общего холестерина нормальный или низкий, примерно от 20 до 30 процентов имеют уровень общего холестерина в сыворотке более 240 мг/дл (6,2 ммоль/л), а от 10 до 45 процентов имеют липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Уровень холестерина более 130 мг/дл (3,4 ммоль/л). В целом риск, связанный с определенными уровнями липидов у диализных пациентов, недостаточно изучен. Этот вопрос подробно обсуждается отдельно.

Отсутствие физической активности. Пациенты, проходящие хронический диализ, менее активны и имеют меньшую активность, по сравнению со здоровыми людьми, ведущими сидячий образ жизни.

Курение. Как отмечали пациенты без заболеваний почек, курение связано с заметно повышенным риском сердечных заболеваний у диализных пациентов [13, 14]. Некоторые факторы риска атеросклероза у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) являются прямым результатом потери почечной функции и/или применения мер, направленных на замену этой функции [15]. Несколько исследований показывают, что только наличие ХБП, даже когда снижение скорости клубочковой фильтрации или повышение альбуминурии умеренное, это независимый фактор риска развития ИБС. В результате в практических рекомендациях Национального фонда почек рекомендовалось рассматривать ХБП как эквивалент риска ИБС [16–18]. Однако является ли ХБП как таковая фактором риска ИБС, зависит от полноты корректировки нетрадиционных факторов риска, включая те, которые являются уникальными для уремии.

Уремия и заместительная почечная терапия приводят к заметному усилению оксидантного стресса, выработке цитокинов, увеличению молекул адгезии на эндотелиальных клетках, карбамиллированные белки и другие провоспалительные факторы [19]. Эти факторы могут создать подходящую среду для развития ускоренного атеросклероза [20–26]. Например, карбамиллирование ЛПНП, процесс, который происходит при уремии, связан с множественными проатерогенными эффектами, включая пролиферацию гладких мышц [27]. Отчасти этот процесс, по-видимому, лежит в основе атерогенеза у курящих пациентов [28].

Неясно, связан ли перитонеальный диализ с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с гемодиализом. Имеющиеся доказательства из нескольких исследований, хотя и ограниченные из-за предвзятости, пред-

полагают, что аналогичные сердечно-сосудистые исходы вероятны при различных методах замены почек у пациентов с ТХПН без ранее существовавшего сердечно-сосудистого заболевания [29, 30]. Ингибирование синтеза оксида азота (NO) у пациентов с ESKD может вызвать сужение сосудов и гипертонию, что приведет к неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам. Асимметричный диметиларгинин (ADMA), содержание которого значительно увеличивается при ESKD, является эндогенным ингибитором NO [31, 32]. Среди диализных пациентов ADMA может быть значимым предиктором сердечно-сосудистых исходов и смертности [33].

Нарушения минерального обмена – сосудистый кальциноз у диализных пациентов может быть связан с повышенным потреблением кальция, повышенным содержанием кальция и фосфора в сыворотке крови и нарушением костного метаболизма. Отложение кальция в артериях может происходить только в интима и медиальном слое (что наблюдается в атеросклеротических бляшках) или только в медиальном слое. Последнее связано с жесткостью сосудистой сети, но не с атеросклерозом или сужением просвета. Даже без атеросклероза или сужения просвета медиальная коронарная кальцификация может вызвать снижение диастолического наполнения, а периферическая медиальная кальцификация увеличивает постнагрузку на сердце. У диализных пациентов повышенное пероральное потребление кальция (который вводится в качестве связывающего фосфата для лечения гиперфосфатемии и может приводить к высокому содержанию кальция и фосфора в сыворотке) может непосредственно усилить кальцификацию коронарных артерий. Эти наблюдения побудили KDOQI рекомендовать содержание кальций-фосфатного продукта ниже 55 мг/дл у диализных пациентов. Однако рекомендации, относящиеся к этому уровню, не основаны на интервенционных испытаниях, показывающих преимущества снижения уровней кальция-фосфата в сыворотке.

Клинические практические рекомендации KDOQI и болезни почек: улучшение глобальных результатов (KDIGO) по костному метаболизму и заболеваниям при ХБП представлены в другом месте [34, 35].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость и распространенность ИБС у диализной популяции частично зависит от используемого определения [36]. Сложная проблема заключается в том, что ишемическая болезнь сердца часто проявляется атипично у диализных пациентов. В результате о наличии ИБС часто не подозревают из-за отсутствия классических симптомов и/или признаков сердечного заболевания. В целом распространенность ИБС намного выше, чем в общей популяции. В годовом отчете Систе-

мы данных о почечных больных США (USRDS) за 2018 год для пациентов, находящихся на диализе, сообщается следующее [37]:

- распространенность ИБС в 2016 году составила 42 и 34 процента среди пациентов, находящихся на гемодиализе и перитонеальном диализе, соответственно. При стратификации по возрасту у более молодых пациентов (от 22 до 44 лет) была более низкая распространенность ИБС, чем у пациентов старшего возраста (> 45 лет; от 15 до 20 против 33 до 53 процентов, соответственно);

- распространенность острого инфаркта миокарда составила 14 и 12 процентов среди пациентов, находящихся на гемодиализе и перитонеальном диализе, соответственно;

- в 2016 году скорректированный коэффициент смертности составил 166 на 1000 пациенто-лет для пациентов, находящихся на гемодиализе, и 154 на 1000 пациенто-лет для пациентов, находящихся на перитонеальном диализе. На сердечные заболевания приходилось 37 процентов смертей, из которых 11 процентов были связаны с острым инфарктом миокарда и ИБС, а 78 процентов – с аритмией и остановкой сердца. Двухлетняя смертность составила 34 процента среди пациентов с ИБС по сравнению с 18 процентами среди пациентов без ИБС.

Заболеваемость также зависит от расы среди диализных пациентов. В ретроспективном исследовании частота впервые возникшего атеросклероза составила 147 на 1000 человеко-лет и 119 на 1000 человеко-лет среди белых и чернокожих пациентов, соответственно, в Соединенных Штатах [38]. Аналогичная, относительно более низкая частота инфаркта миокарда у чернокожих пациентов наблюдалась в исследовании с использованием базы данных USRDS [39].

Скрытая и/или бессимптомная ишемия миокарда также наблюдается у значительного числа диализных пациентов [1, 13, 40–43].

- В одном японском исследовании наличие бессимптомная ИБС с использованием коронарной ангиографии (стеноз более 50 процентов) был обнаружен у 16 из 30 бессимптомных пациентов (53 процента), начавших заместительную почечную терапию [44].

- Во втором исследовании с участием 67 бессимптомных пациентов у 28 (42%) был стеноз

≥50% по крайней мере в одном сосуде, в то время как у 19 (29%) был стеноз проксимальной трети эпикардального сосуда [43 год].

- Третье исследование 67 диализных пациентов показало, что 16 (23%) продемонстрировали некоторые признаки тихой ишемии во время амбулаторного холтеровского мониторинга в течение как минимум 12 часов [42]. Бессимптомная ИБС представляет собой клиническую проблему, потому что она связана с повышенным риском инфаркта миокарда, серьезных аритмий и внезапной смерти у пациентов с ТПН и без них. Несколько исследований подтвердили обратную зависимость между оценочной скоростью клубочковой фильтрации (pCKF) и вероятностью боли в груди при остром инфаркте миокарда [45–48]. Например, одно исследование, в котором анализировались данные USRDS и третьего Национального реестра инфаркта миокарда (NRM1 3), показало, что 44 процента диализных пациентов сообщили о боли в груди при остром инфаркте миокарда, по сравнению с 68 процентами недиализных пациентов [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Большой процент пациентов, находящихся на поддерживающем диализе, имеет традиционные факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС), включая диабет, гипертонию, гипертрофию левого желудочка, дислипидемию, пожилой возраст, курение в анамнезе и отсутствие физической активности. Влияние некоторых из этих традиционных факторов на ИБС менее очевидно у диализных пациентов, чем у недиализных.

- Некоторые другие предполагаемые факторы риска ИБС, включая уремические токсины, карбамиллированные белки, диализную терапию, нарушения минерального обмена, неатеросклеротическую медиальную кальцификацию артерий и другие факторы, уникальны для пациентов с дисфункцией почек.

- Заболеваемость и распространенность ишемической болезни сердца у диализной популяции является высокой. В целом бремя сердечных заболеваний намного выше, чем в общей популяции, хотя точный вклад ИБС, в отличие от неишемической болезни сердца, в сердечную смертность в диализной популяции неясен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Collins A.J., Foley R.N., Herzog C., et al. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:S1.
2. United States Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institute of Health, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2013.
3. Muntner P., He J., Hamm L., et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:745.
4. Longenecker J.C., Coresh J., Powe N.R., et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1918.

5. Landray M.J., Thambyrajah J., McGlynn F.J., et al. Epidemiological evaluation of known and suspected cardiovascular risk factors in chronic renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:537.
6. Xue J.L., Frazier E.T., Herzog C.A., Collins A.J. Association of heart disease with diabetes and hypertension in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:316.
7. Parfrey P.S., Foley R.N. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1606.
8. Levey A.S., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:828.
9. Herzog C.A. Cardiovascular disease and dialysis patients: Is therapeutic nihilism justified. *Semin Dial* 1999; 12:285.
10. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G., et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58:353.
11. Dikow R., Adamczak M., Henriquez D.E., Ritz E. Strategies to decrease cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2002; :5.
12. Sechi L.A., Zingaro L., De Carli S., et al. Increased serum lipoprotein(a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med* 1998; 129:457.
13. Di Benedetto A., Marcelli D., D'Andrea A., et al. Risk factors and underlying cardiovascular diseases in incident ESRD patients. *J Nephrol* 2005; 18:592.
14. Shah D.S., Polkinghorne K.R., Pellicano R., Kerr P.G. Are traditional risk factors valid for assessing cardiovascular risk in end-stage renal failure patients? *Nephrology (Carlton)* 2008; 13:667.
15. McCullough P.A. Coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:611.
16. Levey A.S., Coresh J., Balk E., et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139:137.
17. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to
18. Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110:588.
19. van der Velde M., Matsushita K., Coresh J., et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative metaanalysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79:1341.
20. Hörl W.H., Cohen J.J., Harrington J.T., et al. Atherosclerosis and uremic retention solutes. *Kidney Int* 2004; 66:1719.
21. Becker B.N., Himmelfarb J., Henrich W.L., Hakim R.M. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:475.
22. Harper S.J., Bates D.O. Endothelial permeability in uremia. *Kidney Int Suppl* 2003; :S41.
23. Stenvinkel P., Pecoits-Filho R., Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1927.
24. Buzello M., Törnig J., Faulhaber J., et al. The apolipoprotein e knockout mouse: a model documenting accelerated atherogenesis in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:311.
25. Bro S., Bentzon J.F., Falk E., et al. Chronic renal failure accelerates atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2466.
26. Bro S., Moeller F., Andersen C.B., et al. Increased expression of adhesion molecules in uremic atherosclerosis in apolipoprotein-E-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1495.
27. Deicher R., Ziai F., Bieglmayer C., et al. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1811.
28. Ok E., Basnakian A.G., Apostolov E.O., et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces death of endothelial cells: a link to atherosclerosis in patients with kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:173.
29. Wang Z., Nicholls S.J., Rodriguez E.R., et al. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med* 2007; 13:1176.
30. Van Biesen W., Vanholder R., Verbeke F., Lameire N. Is peritoneal dialysis associated with increased cardiovascular morbidity and mortality? *Perit Dial Int* 2006; 26:429.
31. Lozier M.R., Sanchez A.M., Lee J.J., et al. Comparison of Cardiovascular Outcomes by Dialysis Modality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Perit Dial Int* 2019; 39:306.
32. Antoniadou C., Demosthenous M., Tousoulis D., et al. Role of asymmetrical dimethylarginine in inflammation-induced endothelial dysfunction in human atherosclerosis. *Hypertension* 2011; 58:93.
33. Juonala M., Viikari J.S., Alfthan G., et al. Brachial artery flow-mediated dilation and asymmetrical dimethylarginine in the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2007; 116:1367.
34. Zoccali C., Bode-Böger S., Mallamaci F., et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage

-
- renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:2113.
35. www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm.
36. www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/kdigo_guideline_for_ckd-mbd.php.
37. Herzog C.A. How to manage the renal patient with coronary heart disease: the agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2556.
38. <https://www.usrds.org/adr.aspx> (Accessed on February 06, 2019).
39. Parekh R.S., Zhang L., Fivush B.A., Klag M.J. Incidence of atherosclerosis by race in the dialysis morbidity and mortality study: a sample of the US ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1420.
40. Young B.A., Rudser K., Kestenbaum B., et al. Racial and ethnic differences in incident myocardial infarction in end-stage renal disease patients: The USRDS. *Kidney Int* 2006; 69:1691.
41. Nesto R.W., Watson F.S., Kowalchuk G.J., et al. Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease: assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J* 1990; 120:1073.
42. Aronow W.S., Ahn C., Mercado A.D., Epstein S. Prognostic significance of silent ischemia in elderly patients with peripheral arterial disease with and without previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69:137.
43. Conlon P.J., Krucoff M.W., Minda S., et al. Incidence and long-term significance of transient ST segment deviation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1998; 49:236.
44. Charytan D., Kuntz R.E., Mauri L., DeFilippi C. Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:409.
45. Ohtake T., Kobayashi S., Moriya H., et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1141.
46. Szummer K., Lundman P., Jacobson S.H., et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010; 268:40.
47. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y., et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010; 121:357.
48. Shroff G.R., Frederick P.D., Herzog C.A. Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction. *Am Heart J* 2012; 163:399.
49. Herzog C.A., Littrell K., Arko C., et al. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116:1465.