© Е.Н. Лебедева, А.А. Вялкова, С.Н. Афонина, С.А. Чеснокова, 2019 УДК 616.61-036.12-092 : 616.153.922

E.H. Лебедева 1 , A.A. Вялкова 2,* , C.H. Афонина 1 , C.A. Чеснокова 2

ДИСЛИПИДЕМИЯ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Кафедра биологической химии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия; ²кафедра факультетской педиатрии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

В статье представлены современные сведения о патогенетической роли нарушений обмена липидов и значении липотоксичности при патологии почек, способствующих прогрессированию нефропатий. Выявленное повышение уровня ХС, ТАГ, ЛПНП, снижение концентрации ЛПВП в плазме крови при хронической болезни почек (ХБП) сопровождается значительными сдвигами в составе различных липопротеинов, обусловленных изменениями в экспрессии и активности ключевых белков и ферментов, участвующих в биосинтезе, транспорте, ремоделировании и катаболизме липидов и липопротеинов. Доказано, что дислипидемия при ХБП влияет на морфофункциональное состояние почек, способствуя развитию процессов почечной липотоксичности, оказывая воздействие на структурно-функциональное состояние почек, инициируя окислительный стресс, системное воспаление, повреждение сосудов и нарушение процессов регуляции. До настоящего времени исследования о значении дислипидемий, как патогенетического фактора формирования хронической болезни почек, остаются недостаточно изученными. Дисрегуляция липидного обмена, приводящая к дислипидемии, является часто недооцененным осложнением ХБП.

Ключевые слова: дислипидемия, нефротоксичность, липиды, липопротеины, нефросклероз

E.N. Lebedeva¹, A.A. Vyalkova^{2,*}, S.N. Afonina¹, S.A. Chesnokova²

DYSLIPIDEMIA AS A PATHOGENETIC FACTOR OF THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Department of Biological Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia; ² Department of faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

ABSTRACT

The article presents current information on the pathogenetic role of lipid metabolism disorders and the value of lipotoxicity in renal pathology, contributing to the progression of nephropathy. The detected increase in cholesterol level, TAG, LDL, decrease in plasma HDL concentration in chronic kidney disease (CKD) is accompanied by significant changes in the composition of various lipoproteins caused by changes in the expression and activity of key proteins and enzymes involved in the biosynthesis, transport, remodeling and catabolism of lipids and lipoproteins. It has been proven that dyslipidemia in CKD affects the morphological and functional state of the kidneys, contributing to the development of renal lipotoxicity processes, affecting the structural and functional state of the kidneys, initiating oxidative stress, systemic inflammation, vascular damage, and dysregulation. To date, research on the significance of dyslipidemia as a pathogenetic factor in the formation of chronic kidney disease remains insufficiently studied. Dysregulation of lipid metabolism, leading to dyslipidemia, is often an undervalued complication of CKD.

Keywords: dyslipidemia, nephrotoxicity, lipids, lipoproteins, nephrosclerosis

Для цитирования: Лебедева Е.Н., Вялкова А.А.*, Афонина С.Н., Чеснокова С.А. Дислипидемия как патогенетический фактор прогрессирования хронической болезни почек. Нефрология 2019; 23 (5): 56–64. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64

For citation: Lebedeva E.N., Vyalkova A.A.*, Afonina S.N., Chesnokova S.A. Dyslipidemia as a pathogenetic factor of the progression of the chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 56–64 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64

В настоящее время во всем мире отмечается увеличение числа пациентов с хронической патологией почек, как у детей, так и у взрослых [1, 2]. Одними из наиболее тяжелых и распространенных заболеваний почек являются тубулоинтерстици-

альные болезни почек (ТИБП) и нефротический синдром. При развитии данной патологии отмечается длительный период латентно протекающего почечного поражения с формированием структурных изменений почек и почечной дисфункции, которые часто не выявляются при общепринятом обследовании пациента. В литературе недостаточно сведений об особенностях липидного профиля у пациентов с нефропатиями, протекающими на

^{*}Вялкова А.А. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: 8(922)6258875; E-mail: k_pediatry@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

фоне нарушений обмена. Вместе с тем, исследования показателей липидного обмена у детей являются перспективными для определения ранних биомаркеров патологии почек, протекающих на фоне метаболических нарушений [4, 5]. Ежегодно частота появления нефротического синдрома у детей составляет 2-7 новых случаев заболевания на 100 000 детей. У взрослых нефротический синдром является чаще вторичным и развивается вследствие основного заболевания. Универсальным проявлением или осложнением нефротического синдрома является нарушение липидного обмена, которое приводит к развитию дислипидемии [3]. Нами доказано, что при ТИБП, ассоциированной с ожирением, сахарным диабетом имеются значительные нарушения липидного обмена [4, 5]. Установлено, что у пациентов с нефропатиями на фоне висцерального ожирения липидный спектр сыворотки крови характеризуется повышением атерогенности при снижении холестерина липопротеинов высокой плотности, увеличением сывороточных триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов очень низкой плотности [4, 5].

Липиды выполняют в организме целый ряд важных физиологических функций. Они являются основными структурными компонентами биологических мембран, обеспечивают резервную и энергетическую функции, принимают участие во внутриклеточной и межклеточной передаче сигналов. Однако избыточное накопление липидов в клетках может привести к повреждению клеток и их последующей дисфункции. Этот процесс получил название липотоксичность, и он может затрагивать многие органы и системы, вызывая дисфункцию печени, сердца, скелетных мышц, эндокринного аппарата поджелудочной железы.

Общее содержание липидов в почке человека составляет примерно 3 % от ее массы. Основными представителями липидов в этом органе являются фосфолипиды (ФЛ), примерно одна пятая часть приходится на триацилглицерины (ТАГ) и около одной десятой от общего количества липидов составляют свободные жирные кислоты (СЖК). Почка может использовать в качестве источников энергии относительно широкий спектр субстратов в зависимости от их доступности. Митохондриальное β-окисление жирных кислот является основным источником выработки АТФ в почках, особенно в проксимальных канальцах, которые испытывают высокую потребность в энергии. Свободные жирные кислоты, транспортируемые по кровеносному руслу в комплексе с альбуминами, поглощаются тканью почек при участии специфических мембранных белков – транслоказ (СД36) и ЖК-связывающих белков (FABP) [6]. Кроме этого клетки проксимальных отделов почечных канальцев могут захватывать альбумин связанную жирную кислоту (ЖК) из кровотока с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза альбумина [7]. Остается до конца не выясненным вопрос о судьбе этого альбумина. Имеются данные о том, что он может расщепляться в клетках проксимальных почечных канальцев, однако, есть сведения, что альбумин может возвращаться в кровеносное русло путем трансцитоза [8]. Высказано предположение, что повышенная фильтрация альбумина, транспортирующего СЖК, или повышенное отношение СЖК/альбумин могут способствовать перегрузке жирными кислотами проксимальных канальцев и проявлению липотоксичности [9]. Альбумин в этих условиях будет действовать как «троянский конь»: выполняя свою физиологическую функцию по регенерации альбумина, он будет доставлять избыток СЖК в проксимальные канальцы, создавая дополнительную нагрузку на почечную ткань [10]. Избыток СЖК, поступающих в почки, используется для синтеза триацилглицеринов (ТАГ), которые откладываются внутри клеток в виде липидных ка-

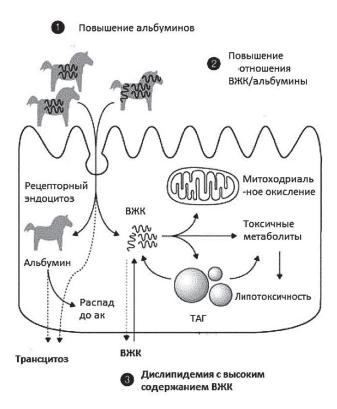


Рис. 1. Поступление высших жирных кислот в клетки проксимальных канальцев и роль альбумина как «троянского коня» [10].

Figure 1. Entry of free nonesterified fatty acids into proximal tubule cells and the role of albumin as 'Trojan horse' [10].

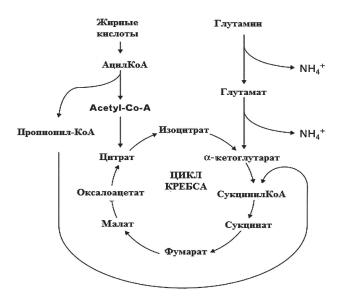


Рис. 2.Торможение процесса аммониегенеза СЖК в почках при ХБП [10].

Figure 2. Inhibition of ammonia process of FFA in the kidney with CKD [10].

пель. Эти запасы энергии быстро мобилизуются при дефиците энергетических субстратов в почках. Вместе с тем, достоверные данные о синтезе липидов из субстратов нелипидной природы, а также об экспорте липидов из почек отсутствуют.

В 1860 г. впервые предположение о взаимосвязи между накоплением липидов и заболеваниями почек было высказано Р.Вирховым, который охарактеризовал «жировое перерождение почечного эпителия» как стадию развития гломерулонефрита (болезни Брайта). В 1982 г. J. Moorhead и соавт. предложили гипотезу нефротоксичности липидов и высказали концепцию о компенсационном синтезе липопротеинов в печени в ответ на экскрецию альбумина с мочой, приводящих к прогрессированию болезней почек.

В настоящее время множество экспериментальных данных свидетельствуют о взаимосвязи дисфункции почек и накоплении липидов в этом органе [11, 36]. Наиболее чувствительными к накоплению липидов являются клубочки почек и почечные канальцы. Вместе с тем, данные, свидетельствующие о влиянии избытка липидов в почках на их функцию у людей, немногочисленны. Липотоксичность, как ведущий фактор в развитии почечной дисфункции нефротического синдрома, объясняется тем, что избыток СЖК в почке является причиной накопления в них потенциально токсичных метаболитов: ацил-КоА, диацилглицеринов (ДАГ) [11,12]. ТАГ не являются сами по себе токсичными, но они служат резервуарами СЖК. В нормальных условиях ЖК попадают в клетки проксимальных канальцев как с базолатеральной, так и с апикальной сторон. В зависимости от потребностей почек в энергии ЖК влияют на процессы β-окисления или на синтез ТАГ. При избыточном поступлении в клетки почечных канальцев СЖК происходит перегрузка клеток СЖК, что приведет к проявлению липотоксичности, так как концентрация СЖК превысит способность митохондрий к β-окислению этих кислот [10]. Липотоксичность и повреждение клеток почечных канальцев в этих условиях обусловлены, прежде всего, тем, что происходит генерация активных форм кислорода, приводящая к нарушению структуры внутриклеточных органелл, внутриклеточных сигнальных путей, высвобождению провоспалительных и профибротических факторов. Итогом всех этих процессов может быть апоптоз, вызванный липидами (липоапоптоз). Липидная перегрузка почек способствует снижению скорости процессов аммониогенеза в почках, так как избыток СЖК может конкурировать с глютамином за использование его в ЦТК в качестве митохондриального субстрата. В этой ситуации избыток ацил-КоА тормозит включение а-кетоглутарата, образующегося из глютамина в ЦТК [10], приводящих к снижению выработки NH₄+(рис. 2).

У пациентов с хроническими заболеваниями почек отмечаются выраженные изменения как метаболизма липидов, так и обмена их транспортных форм – липопротеинов. При этом в крови происходит увеличение концентрации как общего холестерола и ТАГ, так и изменение липопротеинового спектра крови. В основе этих изменений лежат нарушения, связанные с экспрессией и активностью ключевых белков, участвующих в метаболизме липопротеинов: апо A, B, C, E, ферментов ГМГ-КоА-редуктазы, ЛХАТ, а также рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинам высокой плотности (ЛПВП). Липопротеины являются основными переносчиками липидов в крови. Две основные формы липидов, циркулирующие в крови: ТАГ и холестерол упакованы с помощью аполипопротеинов и фосфолипидов в липопротеиновые комплексы, основными из которых являются хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

Сравнительный анализ результатов изучения липидного профиля у пациентов с тубулоинтерстициальными нефропатиями (хронический тубулоинтерстициальный нефрит, хронический пиелонефрит, нефролитиаз) не выявил достоверных различий показателей в зависимости от нозологии (табл. 1), что

позволило рассматривать детей с нефролитиазом, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом и хроническим пиелонефритом в общей группе пациентов – тубулоинтерстициальные нефропатии.

Доказана однотипность изменений липидного профиля и углеводного обмена у пациентов с висцеральным ожирением без патологии почек и детей с нефропатиями на фоне висцерального ожирения. Достоверное повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови, общего холестерина, холестерина липопротеидов очень низкой

плотности (ХС ЛПОНП), индекса атерогенности, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), а также нарушение толерантности к глюкозе выявлено у детей с нефропатиями на фоне висцерального ожирения. При этом у пациентов с нефропатиями без ожирения показатели липидного спектра крови и углеводного обмена были в пределах нормы.

При нефротическом синдроме происходит повышение в крови ЛПОНП, ЛПНП, а также холестерола. Причина этих нарушений, в первую оче-

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная характеристика липидного, углеводного обмена и уровня сывороточного лептина у пациентов с ТИБП (собственные данные) Comparative characteristics of lipid, carbohydrate metabolism and serum leptin levels in patients with TIBP (own data)

Параметры		Хронический ТИН, n=10	Хронический пиелонефрит, n=24	Нефролитиаз, n=16	р	
ХС ЛВП (ммоль/л)	М	2,73	2,55	2,9	>0,05	
	95 % ДИ	2,71-3,01	2,4-2,98	2,1-3,12		
ХС ЛНП (ммоль/л)	M	2,99	2,76	1,99	>0,05	
	95 % ДИ	2,78-3,05	2,2-2,99	1,22-2,4		
ХС ЛОНП (ммоль/л)	М	0,36	0,26	0,4	>0,05	
	95% ДИ	0,32-0,41	0,16-0,31	0,4-0,56		
Общий холестерин (ммоль/л)	М	3,55	3,2	3,6	>0,05	
	95 % ДИ	3,2-4,1	3,0-3,6	3,1-4,0		
Триглицериды (ммоль/л)	M	1,22	1,01	1,55	>0,05	
	95 % ДИ	0,9-1,53	1,01–1,6	1,25-1,9		
Коэффициент атерогенности	М	2,01	1,5	2,6	>0,05	
	95 % ДИ	1,99–2,4	1,1-1,7	2,1-3,02		
Глюкоза (ммоль/л)	M	4,26	3,8	3,66	>0,05	
	95% ДИ	3,8-4,55	3,3-5,0	3,3-4,9		
Лептин (нг/мл)	М	16,01	17,05	18,01	>0,05	
	95 % ДИ	16,0-17,2	16,8-17,6	16,7–18,9		

Примечание. Статистически значимые различия не выявлены (р>0,05).

Таблица 2 / Table 2

Сравнительная характеристика показателей липидного спектра у пациентов с нефропатиями в зависимости от наличия висцерального ожирения (собственные данные) Comparative characteristics of lipid profile in patients with nephropathy, depending on the presence of visceral obesity (own data)

Параметры		Пациенты с нефропатиями на фоне висцерального ожирения, n=50	Пациенты с нефропатиями без ожирения, n=50	р
ХС ЛВП	М	1,54	2,43	<0,05
(ммоль/л)	95 % ДИ	1,19–1,90	1,95–2,90	
ХС ЛНП	М	6,49	2,87	<0,01
(ммоль/л)	95 % ДИ	2,88–6,55	2,65–3,09	
ХС ЛОНП	М	1,44	0,46	<0,05
(ммоль/л)	95 % ДИ	0,55–1,65	0,25-0,67	
Общий холестерин	М	6,91	3,62	
(ммоль/л)	95 % ДИ	4,82-7,12	3,19–4,05	
Триглицериды	М	3,02	1,44	<0,01
(ммоль/л)	95 % ДИ	1,22–3,45	1,04–1,84	
Коэффициент атерогенности	М	4,49	2,01	<0,05
	95 % ДИ	2,54–5,46	1,66–2,36	

Примечание. p < 0.05 – различия достоверны по сравнению с пациентами с нефропатиями без ожирения; ДИ – доверительный интервал.

редь, связана не с повышенным синтезом данных липопротеиновых комплексов, а с нарушением их метаболизма и, в частности, со снижением активности фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ) в эндотелии и периферических тканях, таких как мышцы и жировая ткань [10]. Установлено, что на ранних стадиях хронических болезней почек (ХБП) повышается уровень ТАГ плазмы крови, достигая максимальных значений у больных с нефротическим синдромом [9,11]. Основным источником ТАГ в кровеносном русле являются ЛПОНП. Эти липопротеиновые комплексы обеспечивают доставку жирных кислот в периферические ткани, в первую очередь, мышцы и жировую ткань. Жирные кислоты, поступающие в кровь, образуются в результате гидролиза ТАГ ЛПОНП под действием фермента ЛПЛ.

ЛПЛ – это фермент эндотелия сосудов, который гидролизует ТАГ хиломикронов и ЛПОНП. Этот фермент содержит положительно заряженные гепаринсвязывающие домены, с помощью которых он связывается с отрицательно заряженными протеогликанами гепаринсульфата в гликокаликсном покрытии кровеносных сосудов. В образовании этой связи участвует гликозилфосфатидилинозитол-связывающий белок 1 (GPJHBP 1), активатор ЛПЛ [11]. Установлено, что у пациентов с нефротическим синдромом функция этого белка подавляется, что способствует развитию гипертриглицеридемии [11].

Свой негативный вклад в развитие гипертриглицеридемии вносит также белок ANGPTL-4. Этот белок в кровеносном русле находится в тесной связи с ангиопоэтином. При повышении в крови уровня СЖК этот белок ингибирует ЛПЛ либо путем превращения активных димеров фермента в неактивные мономеры, либо действуя как обратимый неконкурентный ингибитор данного фермента. Развитию гипертриглицеридемии при нефротическом синдроме способствуют повышенная проницаемость гломерулярной базальной мембраны и снижение активности печеночной липазы. Роль богатых триацилглицеринами липопротеинов в прогрессировании заболевания почек окончательно не выяснена [10]. Предполагается, что механизм этой взаимосвязи должен включать процесс поглощения липидов клетками почек и липогенез de novo [12]. Подтверждением данного предположения служит тот факт, что при нефротическом синдроме отмечается повышенная экспрессия ключевых ферментов, участвующих в биосинтезе жирных кислот, включая ацетил-КоАкарбоксилазу, и синтезе жирных кислот.

Все это способствует накоплению в крови ТАГ за счет нарушения процессов метаболизма липопротеинов при нефротическом синдроме. Выраженная гипертриглицеридемия является важной липидной аномалией у пациентов с нефротическим синдромом. Избыток ЛПОНП в крови стимулирует выработку цитокинов, таких как хемотаксический белок-1 моноцитов, что приводит к повышению адгезии моноцитов [12]. Богатые триглицеридами липопротеины, такие как ЛПОНП, обладают атерогенными свойствами и увеличивают риск развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

При нефротическом синдроме отмечаются усиление синтеза и торможение катаболизма ЛПНП [11, 12]. При этом в крови пациентов наблюдается увеличение концентрации холестерола. Одной из причин этого состояния является повышенная экспрессия (PCSK9), приводящая к усиленной деградации рецепторов ЛПНП и снижению поглощения их печенью [11, 12]. Гиперхолестеролемия и повышенный уровень ЛПНП могут быть вызваны повышенной экспрессией и активностью ацетил-КоА-ацетилтрансферазы 2 печени (АСАТ 2), что приводит к усилению этерификации холестерола и снижению уровня внутриклеточного свободного холестерола. Кроме этого, имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что при нефротическом синдроме повышается синтез эндогенного холестерола за счет активации фермента ГМГ-КоА-редуктазы [11].

Согласно теории Moorhead et al., при гиперлипидемии мезангиальные клетки, имеющие рецепторы к ЛПНП, связывают эти липопротеиновые комплексы и окисляют их. Этот процесс запускает каскад реакций выработки цитокинов, стимулирующих пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза. Одновременно снижается выработка протеогликанов и коллагенолитических ферментов, регулирующих образование мезангиального матрикса, ослабляются фагоцитарные свойства мезангиоцитов, мезангий перегружается макромолекулами липопротеинов. Липопротеины, накапливающиеся в базальной мембране клеток, связывают отрицательно заряженные гликозамингликаны и нейтрализуют их заряд, повышая тем самым проницаемость мембран для белков.

Гиперлипидемия при любых нефропатиях ускоряет прогрессирование почечной недостаточности, причем скорость прогрессирования зависит от уровня общего холестерола плазмы крови, ТАГ, ЛПОНП, ЛПВП. Так, известно, что классическая дислипидемия, связанная с ХБП, характеризуется

не только повышением концентрации атерогенных липидов, но и снижением уровня ЛПВП.

ЛПВП являются основными липопротеинами, обеспечивающими отток холестерола из периферических клеток в гепатоциты. Это гетерогенный комплекс частиц, включающий в себя белки, фосфолипиды, холестерол и небольшие амфифильные и липофильные молекулы, которые обеспечивают взаимодействие ЛПВП со многими различными клетками, включая гепатоциты, эндотелиоциты, адипоциты, клетки поджелудочной железы, скелетные мышцы и макрофаги. Кроме индукции обратного транспорта холестерола, ЛПВП обладают множеством других потенциально полезных функций, включающих антиоксидантные, противовоспалительные, антитромботические, антиапоптотические свойства, а также сосудистые защитные эффекты, предотвращающие развитие эндотелиальной дисфункции [13]. ХБП снижает уровень ЛПВП путем торможения процессов синтеза этих частиц с одновременным повышением скорости процессов их деградации. Факторами, способствующими снижению уровня ЛПВП, являются уменьшение экспрессии генов апоА-2 и хроническое воспаление [13]. В целом ряде экспериментальных и клинических исследований не было установлено прямой связи между низким уровнем ЛПВП и смертностью при ХБП [14]. Вместе с тем, при ХБП происходят целый ряд изменений, касающихся белкового и липидного компонентов ЛПВП. Появляется все больше доказательств, свидетельствующих о том, что ХБП не только влияет на уровень ЛПВП, количество этих частиц в крови, но и воздействует на их состав, функции, способствует формированию аномальных ЛПВП [14]. В настоящее время в большинстве исследований установлено, что изменения в протеоме ЛПВП при ХБП являются ведущими в развитии данной патологии. В частности, наблюдается значительное увеличение уровней апоА-І, апоВ, апоС, апоЕ, ЛП-ассоциированной фосфолипазы А2, а также повышение соотношения апоС-III к апоС-II. Особенно резко возрастает в составе протеома ЛПВП содержание aпоA-IV, третьего по распространенности апобелка ЛПВП [16]. Одновременно отмечается снижение концентрации апоА-ІІ, апоМ, апоА-І, параоксаназы [13]. Одним из наиболее закономерных изменений, наблюдаемых в протеоме ЛПВП у пациентов с ХБП, является увеличение уровня SAA – сывороточного амилоида А. Обогащение ЛПВП SAA приводит к вытеснению из протеома апоА-І и РОМ,, что приводит в итоге к снижению антиоксидантной и противовоспалительной активности ЛПВП. Уровни

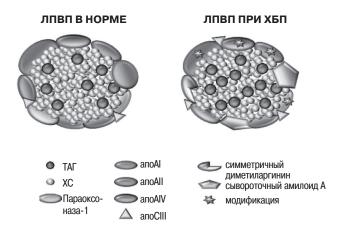


Рис. 3.Изменение состава ЛПВП при ХБП [17]. Fig. 3. Changes in the composition of HDL in CKD[17].

этого белка в составе ЛПВП коррелируют с противовоспалительной активностью этих комплексов: чем выше содержание этого белка в ЛПВП, тем ниже противовоспалительная активность данных липопротеинов [16]. Изменения белкового состава ЛПВП при ХБП сопровождаются также повышением количества метилированных белков, в частности, увеличением в составе белковой оболочки симметричного диметиларгинина (SDMA), структурного изомера асимметричного диметиларгинина (АДМА).

Высокий уровень этих метаболитов в ЛПВП является фактором риска развития сердечнососудистых заболеваний и нарушения функции почек [17, 37]. SDMA-содержащие ЛПВП могут вступать во взаимодействие с рецепторами эндотелиоцитов (TLR_2), стимулируя НАДФ-зависимую продукцию активных форм кислорода ($A\Phi K$) и одновременно ингибируя выработку эндотелиального оксида азота [18]. Все это может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию поражения почек [19].

Почки могут фильтровать, реабсорбировать и выделять с мочой ЛПВП и их компоненты. Трубчатые эпителиальные клетки имеют рецепторы (кубилин и мегалин), а также белки-транспортеры (ABCA, и SRBI), обеспечивающие возврат в кровеносное русло апопротеинов и ЛПВП. При участии механизмов эндоцитоза в кровоток возвращаются апоА-І и ЛПВП. При ХБП происходит активная фильтрация ЛПВП и их компонентов в мочу. Раннее повреждение почек сопровождается увеличением в моче концентрации апоА-4, ЛХАТ, что дает возможность использовать эти белки в качестве маркеров ХБП [20, 21]. Дефицит кубилина и недостаточная реабсорбция апопротеинов в проксимальных отделах почечных канальцев увеличивает экскрецию апоА-І с мочой [22]. Повреждение почек активирует печеночную продукцию и метаболизм ЛПВП, активирует выработку апо A-I в кишечнике. Интоксикация, которая наблюдается при ХБП, может изменять структуру и аминокислотный состав апо A-I. Вместе с тем, имеются данные, свидетельствующие о том, что при ХБП модифицированный апо A-I реабсорбируется с большей скоростью, в результате чего возрастает вероятность накопления его в почечной ткани, что будет усиливать повреждение почек [23]. На ранних стадиях повреждения почек также отмечается повышенный уровень в моче апо A-IV, LCAT, которые являются маркерами ХБП [21, 24].

Хроническая почечная патология вызывает нарушения в обмене липидов и липопротеинов, тяжесть и характер которых зависят от степени структурных изменений почек, почечной недостаточности, наличия повреждения канальцев, протеинурии и нефротического синдрома.

При сравнении эхографических показателей структурно-функционального состояния почек у детей с нефропатиями на фоне висцерального ожирения и без ожирения установлена однотипность проявлений тубулоинтерстициального поражения почек в виде изменения почечной паренхимы (повышение эхогенности в 97 и 95 %, соответственно); нарушения дифференцировки коркового и мозгового слоев (85 и 88 %), дилатации и(или) деформации коркового и мозгового слоев чашечно-лоханочной системы (39 и 37 %), утолщения и(или) уплотнения ее стенок (87 и 85 %) [25].

В настоящее время изучается влияние ХБП на метаболизм ЛПВП, протеома этих частиц, а также влияние их на липидом ЛПВП. При хронической почечной патологии происходит увеличение ТАГ и лизофосфолипидов, а также снижение концентрации фосфолипидов и холестерина в ЛПВП [26]. Повышенная активность внутриклеточного фермента АХАТ-І (ацил-КоА-холестерол-ацилтрансфераза) в почках при нефротическом синдроме ограничивает отток холестерина из почечной ткани, катализируя реакцию этерификации свободного холестерола. АХАТ-I. Конкурируя с ферментом холестеролэстеразой, АХАТ-І способствует накоплению холестерола в клетке. При этом тормозится созревание ЛПВП. Таким образом, нарушение созревания ЛПВП при ХБП может быть обусловлено, с одной стороны, повышением активности АХАТ- І в почках, а с другой стороны – изменением структуры протеома ЛПВП, вызванного интоксикацией, наблюдаемой при поражении почек Синтезируемые при ХБП липопротеиновые комплексы являются дефектными, поэтому они могут активно экскретироваться с мочой или подвергаться усиленному катаболизму в печени и почках.

Формирование незрелых ЛПВП обусловлено также снижением активности фермента ЛХАТ (лецитин-холестерол-ацилтрансфераза) и повышением активности белков-переносчиков эфиров холестерола (СЕТР) при ХБП [27]. Недостаточная активность фермента ЛХАТ в этих условиях связана с повышенной экскрецией данного фермента с мочой [20]. Пациенты с ХБП имеют различные уровни холестерола ЛПВП, но соотношение ХС ЛПВП/ общий ХС часто снижается [27].

Почки не являются регуляторами обмена липидов и липопротеинов, но при ХБП они могут существенно влиять на концентрацию, состав и функции липопротеинов. ХБП нарушает многие физиологические функции ЛПВП, способствуя появлению аномальных антиоксидантных, противовоспалительных и эндотелиальных защитных эффектов [28]. Интенсивность оттока холестерола в ЛПВП снижается на всех этапах развития ХБП [26]. В проведенных клинических исследованиях показано, что ЛПВП у детей с ХБП вызывает значительно усиленный воспалительный цитокиновый ответ и выраженный хемотаксический ответ в культивируемых макрофагах по сравнению с ЛПВП у детей с нормальной функцией почек [38]. При этом ЛПВП обладают меньшей активностью при подавлении эндотелиальной адгезии моноцитов, тормозят выработку оксида азота эндотелиоцитами, стимулируют выработку супероксид-анион-радикала и повышают экспрессию адгезии сосудистых клеток-1 [27, 28].

ХБП вызывает накопление токсинов, стимулирует процессы окислительного стресса, вызывает посттрансляционные модификации белков и липидов ЛПВП, что является важным механизмом, регулирующим функции ЛПВП [6]. При ХБП, наряду с повышением продукции АФК и увеличением активности миелопероксидазы (МПО), отмечается нарушение транспортной функции ЛПВП, опосредованное АВСА₁, уменьшение активности ЛХАТ и снижение выживаемости эндотелиоцитов [29].

Модификация липидов и липопротеинов подтверждает, что эти соединения являются новым классом уремических токсинов [28]. В связи с этим выдвинута концепция о прогностической значимости уровня, состава и функции ЛПВП при ХБП [31].

Нефротоксичность липидов проявляется в том, что дислипидемия при ХБП приводит к повреждению эндотелиальных клеток капилляров клубочков, отложению липидов в мезангиальных клетках, стимуляции пролиферации клеток мезангия, преципитации фильтрующихся в канальцах

ЛПВП, что приводит к склерозированию почек и развитию почечной недостаточности. Установлено, что наибольшее повреждение почечных клубочков вызывает высокий уровень холестерола в крови. Повышение его уровня в крови сопровождается протеинурией и увеличением числа склерозированных клубочков почек.

Дислипидемия при ХБП влияет на функцию почек, способствуя развитию процессов почечной липотоксичности, а также оказывает косвенное воздействие на функциональное состояние почек, инициируя окислительный стресс, системное воспаление, повреждение сосудов и нарушение процессов регуляции [32, 33, 37]. Степень изменения липидного обмена при ХБП коррелирует с величиной протеинурии. Персистирующая альбуминурия стимулирует увеличение синтеза липопротеинов в печени, нарушая, тем самым, процесс синтеза липидов в организме. Возникающая при этом гипоальбуминемия способствует снижению концентрации ЛПВП в крови в связи с тем, что ЛПВП получают меньше холестерола из периферических тканей, приводящее к формированию незрелых ЛПВП. Нарушение обратного транспорта холестерола из периферических клеток в ЛПВП при нефротическом синдроме является ключевым моментом в развитии патологии почек и связанных с этим сосудистых осложнений [34]. Имеются литературные данные, которые указывают на то, что при хронической патологии почек в связи с повреждением эндотелия капилляров клубочков и отложения липидов в мезангиальных клетках происходит окисление ЛПВП, в связи с чем они приобретают прооксидантные и провоспалительные свойства [34]. Модифицированные ЛПВП, в свою очередь, активируют окислительный стресс в клетках почечных канальцев и трансформируют их в более дисфункциональные, склонные к апоптозу клетки [35].

В ответ на повреждение клеток эпителия почечных канальцев происходит усиление экспрессии молекул адгезии, увеличение синтеза эндотелина и других цитокинов, способствующих более глубокому нарушению структуры почечных канальцев и развитию ТИПП. Развивающиеся деструктивные процессы в почечной ткани способствуют агрегации тромбоцитов, сопровождающейся выбросом тромбоксана, играющего важную роль в развитии артериальной гипертонии [36].

Несмотря на то, что дислипидемия выявлена на ранних стадиях ХБП, долгосрочные последствия этих нарушений остаются недостаточно изученными. Дисрегуляция липидного обмена, приводящая к дислипидемии, является часто недооцененным, но универсальным осложнением ХБП [37, 38].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- 1. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология 2012;16(1):89–115. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Nephrology (Saint-Petersburg) 2012;16(1):89–11. (In Russ.)]
- 2. Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline Update for Chronic Kidney Disease: Evolution not Revolution. *Clinical Chemistry* 2013;59(3):462–465. doi: 10.1373/clinchem.2012.184259
- 3. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(1):57–70. doi: 10.1038/nrneph.2017.155
- 4. Вялкова АА, Николаева СН, Ушакова ЮВ и др. К вопросу ранней диагностики диабетической нефропатии у детей. *Нефрология и диализ* 2010;2:124–130 [Vyalkova AA, Nikolaev SN, Ushakova YuV et al. On the issue of early diagnosis of diabetic nephropathy in children. *Nephrology and dialysis* 2010;2:124–130 [In Russ.)]
- 5. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Красиков СИ и др. Клиникопатогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы). *Нефрология* 2014;18(3):24–33 [Vyalkova AA, Lebedeva EN, Krasikov SI et al. Clinical and pathogenetic aspects of kidney damage in obesity (review of literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(3):24–33 (In Russ.)]
- 6. Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(10):629–646
- 7. Christensen El, Nielsen R, Birn H. Renal Filtration, Transport, and Metabolism of Albumin and Albuminuria. *Book Chapter published 2013 in Seldin and Giebisch's The Kidney:* 2457–2474. doi. org/10.1016/b978-0-12-381462-3.00073-2
- 8. Poronnik P, Nikolic-Paterson DJ . The proximal tubule and albuminuria at last a starring role. *Nature Reviews Nephrology* 2015;11(10)):573–575. doi: 10.1038/nrneph.2015.127
- 9. Unger RH, Clark GO, Scherer PE et al. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801;209–214. doi: 10.1016/j.bbalip.2009.10.006
- 10. Bobulescu IA. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:393–402. doi: 10.1097/mnh.0b013e32833aa4ac
- 11. Wayne D Comper. Is there equivalency of intact albuminuria and albumin peptideuria in nephrotic states? *Kidney International* 2013;84(5):1050. doi.org/10.1038/ki.2013.325
- 12. Christensen EI, Birn H. Tubular handling of albumin degradation or salvation? *Nature Reviews Nephrology* 2013; 9(12): 700–702. doi: 10.1038/nrneph.2013.212
- 13. Shaw SM, Fildes JE, Yonan N et al. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology* 2009;112:4–12
- 14. Kronenberg F. HDL in CKD the devil is in the detail. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1356–1371. doi: 10.1681/asn. 2017070798
- 15. Mange A, Goux A, Badiou S et al. HDL proteome in hemodialysis patients: a quantitative nanoflow liquid chromatographytandem mass spectrometry approach. *PLoS One* 2012;7:e34107. doi: 10. 1371/journal.pone.0034107
- 16. Weichhart T, Kopecky C, Kubicek M et al. Serum amyloid A in uremic HDL promotes inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 934–947. doi: 10.1681/ASN.2011070668
- 17. Silbernagel G, Genser B, Drechsler C et al. HDL cholesterol, apolipoproteins, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2014;26:484–492. doi: 10. 1681/ASN.2013080816
- 18. Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P et al. Abnormal highdensity lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity* 2013;38:754–768. doi: 10. 1016/j. immuni.2013.02.009
- 19. Тугушева ФА, Зубина ИМ. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования

хронической болезни почек. *Нефрология* 2009;13(3):43–46. doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-3-42-48 [Tugusheva FA, Zubina IM. Oxidative stress and its participation in the nonimmune mechanisms of the progression of chronic kidney disease. Nephrology (*Saint-Petersburg*) 2009;13(3):43–46. (In Russ.)]

- 20. Calabresi L, Simonelli S, Conca P et al. Acquired lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency as a major factor in lowering plasma HDL levels in chronic kidney disease. *J Intern Med* 2015;277:552–561. doi: 10.1111/joim. 12290
- 21. Mack S, Coassin S, Vaucher J et al. ApoA-IVGWAS Consortium Evaluating the causal relation of ApoAIV with disease-related traits a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Sci Rep* 2017;7:8734. doi: 10.1038/s41598-017-07213-9
- 22. Bowe B, Xie Y, Xian H et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol increase the risk of incident kidney disease and its progression. *Kidney Int* 2016;89:886–896. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.034
- 23. Aseem O, Smith BT, Cooley MA et al. Cubilin maintains blood levels of HDL and albumin. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1028–1036. doi: 10.1681/asn.2013060671
- 24. Bulbul MC. Disorders of Lipid Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2018;46(2):144–152. doi: 10.1159/000488816
- 25. Савельева ЕВ, Вялкова АА. Характеристика сывороточного лептина и гемодинамических показателей почек у детей с сахарным диабетом 1 типа. Вестник Оренбургского государственного университета 2013;9:119–122 [Savelyeva EV, Vyalkova AA. Characteristics of serum leptin and hemodynamic parameters of the kidneys in children with type 1 diabetes. Bulletin of the Orenburg State University 2013;9:119–122 (In Russ.)]
- 26. Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T et al. Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1631–1641. doi: 10.1681/ASN.20101111144
- 27. Kaseda R, Jabs K, Hunley TE et al. Dysfunctional high-density lipoproteins in children with chronic kidney disease. *Metabolism* 2015;64:263–273. doi: 10.1016/j.metabol.2014. 10.020
- 28. Florens N, Calzada C, Lyasko E et al. Modified lipids and lipoproteins in chronic kidney disease: a new class of uremic toxins. *Toxins (Basel)* 2016;8(12):376–403. doi: 10.3390/toxins8120376
- 29. Shroff R, Speer T, Colin S. HDL in children with CKD promotes endothelial dysfunction and an abnormal vascular phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2658–2668. doi: 10.1681/asn.2013111212
- 30. Shao B, Heinecke JW. Impact of HDL oxidation by the myeloperoxidase system on sterol efflux by the ABCA1 pathway. *J Proteome* 2011;74:2289–2299
- 31. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:617–670. doi: 10.2147/VHRM.S37119
- 32. Di Bartolo B, Scherer DJ, Brown A. PCSK9 inhibitors in hyperlipidemia: current status and clinical outlook. *Bio Drugs* 2017; 31:167–174. doi: 10.1007/s40259-017-0220-y
- 33. Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism* 2011; 60(10):1456–1464. doi: 10.1016/j.metabol.2011.02.014
- 34. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int* 2016; 90(1): 41–52. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.026
- 35. Fornoni A, Sageshima J, WeiC et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulo-sclerosis. *Scitransl Med* 2011;3(85):85ra46. doi: 10.1126/scitranslmed.3002231
- 36. Мельник АА. Нарушение липидного обмена и его коррекция при хронической болезни почек. Почки 2016;2(16):85–95 [Miller AA. Disruption of lipid metabolism and its correction in chronic kidney disease. Kidneys 2016;2(16):85–95 (In Russ.)]
- 37. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Афонина СН и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые

подходы к диагностике (обзор литературы). Нефрология 2017; 21(3):25–38. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38 [Vyalkova AA, Lebedeva EN, Afonina CH et al. Kidney disease and obesity: molecular relationships and new approaches to diagnosis (literature review). Nephrology (Saint-Petersburg) 2017;21(3):25–38. (In Russ.)]

38. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Румянцев АШ. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении. *Hефрология* 2017;21(2):20–23. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-20-23 [Smirnov AV, Kayukov IG, Rumyantsev ASh. The problem of assessing the glomerular filtration rate in obesity. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(2):20–23. (In Russ.)]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах:

About the authors:

Доц. Лебедева Елена Николаевна, канд. биол. наук

460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра биологической химии. Тел.: (3532)774867; моб.: 8(950)1814090; E-mail: lebedeva.e.n@mail.ru

Associate Professor Elena N. Lebedeva, PhD in Biology Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Soviet st., 6. Orenburg State Medical University, Department of Biological Chemistry. Phone: (3532)774867; mob.: 8(950)1814090; E-mail: lebedeva.e.n@mail.ru

Проф. Вялкова Альбина Александровна, д-р мед. наук 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургскийгосударственный медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: 8(922)6258875; E-mail: k_pediatry@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888 Prof. AlbinaA. Vyalkova, MD, PhD, DMedSci

Affiliations:460000, Russia, Orenburg, Soviet st., 6. Orenburg State Medical University, Head of Department of faculty Pediatrics. Phone: 8(922)6258875;E-mail: k_pediatry@orgma.ru.ORCID: 0000-0002-6608-7888

Доц. Афонина Светлана Николаевна, канд. мед. наук 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра биологической химии. Тел.: (3532)774867; E-mail: afonina_sn@mail.ru

Associate Professor Svetlana N. Afonina, MD, PhD Affiliations:460000, Russia, Orenburg, Soviet st., 6. Orenburg State Medical University, Department of Biological Chemistry. Phone: 8(3532)774867; mob.: 8(950)1814090; E-mail: afonina_sn@mail.ru

Чеснокова Светлана Александровна

460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, аспирант кафедры факультетской педиатрии. Тел.: 8(922)8858487; E-mail: d.s.a.dk@mail.ru

Graduate student Svetlana A. Chesnokova

Affiliations:460000, Russia, Orenburg, Soviet st., 6. Orenburg State Medical University, full-time graduate student of the department of faculty pediatrics. Phone: 8(922)8858487; E-mail: d.s.a.dk@mail.ru

Поступила в редакцию: 29.03.2019 Принята в печать: 22.07.2019 Article received: 29.03.2019 Accepted for publication: 22.07.2019