

Хронические заболевания почек: нарушения липопротеинового обмена и прогрессирование хронического гломерулонефрита

Л.Г. Караваева

Свердловская областная клиническая больница № 1

Проблема нарушений липопротеинового обмена занимает существенное место среди патологий в метаболическом обмене при различных нозологиях, тем самым привлекая внимание специалистов во многих областях терапии.

Гиперлипидемию, сопровождающую заболевание почек, особенно хронический гломерулонефрит, можно по праву считать наиболее значимой среди вторичных дислипидемий.

Нефротическая гиперлипидемия чаще сопровождается изменениями содержания всех классов сывороточных липидов, одним из самых значительных является увеличение количества общего холестерина. Не менее выраженным может быть и увеличение содержания триглицеридов в крови. Подобные сдвиги в липопротеиновом обмене нам ярко представлены при нефротическом синдроме, но возможны у больных с выраженным мочевым синдромом, при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита.

Патогенез нефротической гиперлипидемии к настоящему времени не раскрыт, имеются лишь представления об отдельных звеньях его механизма. Наиболее распространенной в современной литературе является теория о роли гипоальбуминемии, стимулирующей при нефротическом синдроме увеличение синтеза в печени как белка, так и липопротеидов. В дальнейшем белок теряется с мочой, а гиперлипидемия сохраняется. Причем многие авторы, не исключая существования и других механизмов нефротической гиперлипидемии, считают этот механизм ведущим.

Механизм увеличения синтеза холестерина в печени, вероятнее всего, реализуется посредством увеличения активности ингибиторов редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермента (сокращенно - ГМГ-КоА-редуктазы), при этом увеличивается содержание в крови предшественника холестерина - мевалоната посредством снижения его катаболизма в почках.

В последнее десятилетие наряду с атерогенностью нефрогенной гиперлипидемии обсуждается еще один ее клинический аспект. Липиды рассматриваются как один из факторов прогрессирования гломерулонефрита. По мнению многих авторов, гиперлипидемия приводит к повреждению эндотелиальных клеток, отложению липидов в мезангии, стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток; преципитация в канальцах фильтрующихся в клубочке липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) индуцирует тубулоинтерстициальные процессы.

По данным Т. Al-Shebeb и соавт. гиперхолестериновая диета сопровождается накоплением холестериновых кристаллов в гломерулярных капиллярах морских свинок и кроликов. J. Chen и соавт. отмечают, что гиперхолестериновая диета у крыс характеризуется появлением липидных депозитов в клубочках, увеличением мезангиального матрикса, гиперклеточностью мезангия, моноцитарной инфильтрацией. Уровень сывороточного холестерина коррелирован как с наличием липидных депозитов, так и с содержанием холестерина в почках.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о многоплановом влиянии липидов на структуру и функцию почек. Существенную роль в этих процессах играет отложение липидов в ткани почек.

Вопрос о лечении нефрогенной гиперлипидемии в настоящее время приобретает особую актуальность ввиду имеющихся данных об участии липидов в патогенезе и прогрессировании гломерулонефрита.

Наиболее перспективными представляются для лечения нефротической гиперлипидемии ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, участвующего в синтезе холестерина на этапе превращения ГМГ-КоА в мевалонат. При использовании препаратов этой группы обнаружено снижение содержания не только общего

холестерина, ХС ЛПНП, но и триглицеридов сыворотки крови. У больных без гипертриглицеридемии статины снижают уровень ТГ на 10-25%. Лечение статинами повышает уровень ХС ЛПВП на 5-10%, но реакция на терапию различна. При назначении статинов в дозе, превышающей 20 мг, наблюдалось только незначительное снижение уровня ХС ЛПНП. J. Tuomilehto и соавт. (1996 г.) выявили лишь небольшое увеличение эффективности симвастина при повышении его дозы от 10 мг, что вело к снижению уровня ХС ЛПНП на 30%, до 40 мг, что снижало этот уровень на 40%.

Эти исследования свидетельствуют, что эффективность статинов повышается не пропорционально их дозе и, что основную часть ожидаемого действия обеспечивают сравнительно низкие дозы. Примерно 2/3 ожидаемой максимальной реакции обычно наблюдается на фоне приема всего 1/4 максимальной дозы статинов.

Выраженные токсические явления при лечении статинами встречается редко и не находятся в прямой зависимости от дозы. Однако наблюдения носят, преимущественно, экспериментальный характер, клинические исследования малочисленны, не анализируется влияние препаратов на уровень протеинурии и функции почек.

Все это определило цель настоящего исследования: на основе клинико-инструментальной и морфологической характеристики различных видов хронического гломерулонефрита с нарушениями в липопротеиновом обмене оценить их особенности и возможные пути лечения.

Исследование было проспективным, открытым, рандомизированным, сравнительным.

Задачи исследования включали: изучить особенности изменений показателей липидного обмена и процессов свободно - радикального окисления липидов в крови при хроническом гломерулонефрите; изучить связь нарушений липопротеинового обмена и степени выраженности мочевого синдрома, функционального состояния почек; оценить связь нарушений липидного обмена и морфологических изменений в почечной ткани; оценить возможности влияния гиполипидемической терапии на функциональное состояние почек;

Для решения поставленных задач были обследованы 90 больных, из которых сформированы и изучены три группы больных. Основная группа состояла из пациентов хроническим гломерулонефритом с нарушениями в липопротеиновом обмене. У данной группы пациентов в схему лечения, помимо патогенетической терапии и симптоматических средств, был вклю-

чен гиполипидемический препарат - симвастин (**зокор**). I контрольная группа включала больных хроническим гломерулонефритом с нарушениями в липопротеиновом профиле, но в терапии использовались только патогенетические и симптоматические средства. II контрольная группа объединяла больных хроническим гломерулонефритом без нарушений в липопротеиновом обмене. Лечение последней группы пациентов также не отличалось от традиционной схемы ведения больных.

Гипохолестеринемическое действие статинов не вызывает сомнения. Однако в настоящее время имеются все основания полагать, что этот механизм - не единственный. В связи с этим крайне интересным было бы оценить влияние статинов на вторичные дислипидемии, встречающиеся при заболеваниях почек и хронических гломерулонефритах, в частности.

Наблюдая пациентов основной группы, нами была отмечена положительная динамика в клинической картине заболевания больных. На фоне лечения **зокором** можно было наблюдать более быстрый регресс отечного синдрома, причем значительное уменьшение касалось диффузных отеков, анасарки. Как мы наблюдали, в основной группе купирование анасарки произошло к концу 3 месяца, тогда как в I контрольной группе такой результат был достигнут лишь части пациентов ($p = 0,04$). Выравнивание в проявлениях отечного синдрома в наблюдаемых группах произошло к концу 12 месяца.

Таким образом, включение в схему лечения **зокора** позволило более быстро добиться уменьшения отеков. Такие клинические изменения, по-видимому, связаны с уменьшением активности воспаления. Не исключено, что возможные противовоспалительные свойства статинов и вызвали положительное влияние на клиническое течение гломерулонефрита.

Общезвестно, что одним из факторов, отягощающих течение хронического гломерулонефрита и определяющих прогноз заболевания, является присоединение артериальной гипертензии. Многочисленные исследования свидетельствуют о тяжелых последствиях некоррегируемой или недостаточно леченной артериальной гипертензии. Наиболее важные среди них: это и сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт), и прогрессирование хронической почечной недостаточности.

В наблюдаемых группах больных артериальная гипертензия присутствовала больше, чем у половины пациентов. В основной группе наблюдалось более быстрое снижение артериального давления. ($p = 0,03$). Причем, отме-

чалось не просто снижение артериальной гипертензии, но были достигнуты целевые значения систолического и диастолического давления. Интересно отметить, что спустя 6 месяцев наблюдения в основной группе пациентов дозу гипотензивных препаратов для поддержания нормальных цифр артериального давления можно было уменьшить. В данной ситуации можно предположить, что гипотензивный эффект статинов объясняется их воздействием на функцию эндотелия. Гиперхолестеринемия включает признаки дисфункции эндотелия сосудов, в частности, нарушена реакция на ацетилхолин (т.е. эндотелийзависимая вазодилатация в ответ на ацетилхолин). Гиполипидемическая терапия может нормализовать эту эндотелийзависимую вазодилатацию. Улучшение функции эндотелия, вероятнее всего, является следствием снижения общего холестерина и ХС ЛПНП.

Как следствие нормализации артериального давления, мы не имеем тех грозных осложнений, которые часто утяжеляют течение хронического гломерулонефрита со злокачественными цифрами артериальной гипертензии. Так, в I контрольной группе наряду с явлениями энцефалопатии наблюдался один случай ишемического инсульта.

Таким образом, назначение статинов позволяет более эффективно воздействовать на синдром артериальной гипертензии, дает возможность уменьшать дозу применяемых антигипертензивных препаратов и профилактировать сердечно-сосудистые осложнения.

К числу факторов, оказывающих влияние на прогрессирование хронического гломерулонефрита, относятся показатели липопротеинового обмена. У пациентов с патологией почек и ХГН, в частности, наблюдается комбинированная гиперлипидемия. В сыворотке крови оказывается повышенным и концентрация ЛПНП, и концентрация ЛПОНП. Основной функцией ЛПНП и ЛПОНП является транспорт липидов в периферические клетки. Поскольку ЛПОНП - это основные транспортеры эндогенных триглицеридов, при комбинированной гиперлипидемии в сыворотке крови увеличен как уровень холестерина, так и уровень триглицеридов.

В нашем исследовании исходный уровень холестерина был высоким и сравнимым в основной и I контрольной группах ($9,27 \pm 1,84$ ммоль/л и $8,83 \pm 0,88$ ммоль/л, соответственно). Применение зокора позволило более интенсивно снизить уровень холестерина в основной группе по сравнению с I контрольной группой ($p < 0,01$). Более того, в группе получавших зокор, снижение холестерина произош-

ло на 38,6 %, тогда как в группе пациентов, не получавших этот препарат, показатель холестерина снизился лишь на 3,4 %. Симвастин вызывал уменьшение уровня ХС ЛПНП, при этом снижении показателя не зависело от исходного содержания общего холестерина и триглицеридов в плазме крови.

В результате терапии статинами ХС ЛПНП в основной группе наблюдения снизился с $7,16 \pm 1,74$ до $3,17 \pm 0,54$ ммоль/л, на 55,7 % ($p < 0,01$). В I контрольной группе положительной динамики не наблюдалось: в дебюте заболевания уровень этой фракции холестерина составлял $6,2 \pm 0,89$ ммоль/л, а спустя 6 месяцев от начала лечения - $6,12 \pm 1,22$ ммоль/л, что составило 1,3 %.

Значимость ХС ЛПВП как можно полагать, не ограничивается их способностью осуществлять обратный транспорт холестерина из периферических тканей и ЛПНП в печень, где происходит катаболизм и выведение из организма, преимущественно, в виде желчных кислот. ЛПВП обладают также такими уникальными свойствами, как способностью выступать в роли антиоксидантов, препятствующих образованию окисленных форм ЛПНП. ЛПВП выступают также в роли антиагрегантов и профибринолитиков, обладают противовоспалительным действием. Таким образом, повышение уровня ЛПВП включает модификацию и этих процессов.

В основной группе наблюдения повышение ЛПВП произошло на 50,9 %, что составило увеличение с $1,08 \pm 0,27$ до $1,63 \pm 0,26$ ммоль/л, тогда как в I контрольной группе изменений не наблюдалось ($1,04 \pm 0,18$ ммоль/л было исходно, в динамике - $1,07 \pm 0,23$ ммоль/л).

Хотя влияние статинов на снижение уровня триглицеридов было не таким эффективным и целевого значения - 160 мг/дл - достигнуть не удалось, тем не менее, в основной группе пациентов их уменьшение составило с $259,7 \pm 55,84$ до $166,8 \pm 49,41$ мг/дл - на 35,8 % ($p < 0,05$), тогда как в I контрольной группе - с $267,6 \pm 59,22$ до $241,8 \pm 48,89$ мг/дл - на 9,8 % ($p < 0,05$).

Большое значение в воспалительной реакции придают биологически активным формам кислорода - супероксиданиону, гидроксильному радикалу, перекиси водорода, образующимся и при активации фагоцитов и при "респираторном взрыве". Продукция свободных радикалов кислорода сопровождается усилением процессов перекисного окисления липидов, а равновесие между концентрацией активных кислородных продуктов и эндогенными антиоксидантами определяет жизнеспособность клеток. Свободно-радикальное окисление играет

существенную роль в механизмах развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита.

Все типы хронического гломерулонефрита с нарушениями липопротеидового обмена характеризовались повышенной активностью процессов перекисного окисления мембранных липидов. Об этом свидетельствует статистически достоверное увеличение содержания в мембранах эритроцитов продуктов свободно-радикального окисления липидов - малонового диальдегида.

До лечения уровень МДА в группах наблюдения - основной и I контрольной - не отличались: $0,28 \pm 0,06$ и $0,26 \pm 0,06$ ммоль/л $\times 10$. На фоне лечения в основной группе наблюдалось более выраженное снижение показателей, чем в I контрольной: с $0,28 \pm 0,06$ до $0,20 \pm 0,02$ и с $0,26 \pm 0,06$ до $0,24 \pm 0,05$ ммоль/л $\times 10$ ($p < 0,01$), однако нормы, вместе с тем, достигнуто не было. Во II контрольной группе, показатель которой являлись вариантом нормы, уровень МДА равнялся - $0,07 \pm 0,02$ ммоль/л $\times 10$.

Влияние симвастатина на антиоксидантную активность оказалось наименее выраженным, но благоприятная тенденция наметилась: АОА увеличилась в основной группе наблюдения с $31,92 \pm 2,70$ до $45,27 \pm 3,89$ %, в I контрольной группе изменения были аналогичные - с $31,58 \pm 2,28$ до $44,81 \pm 2,07$ % ($p < 0,05$). Во II контрольной группе колебания показателя АОА не отличались от нормы: $53,65 \pm 4,81$ - $55,63 \pm 5,12$ %.

Изучая воздействие терапии, включающей в себя зокор, мы получили более быстрый регресс нефротического синдрома и протеинурии, в том числе. В основной группе наблюдения снижение белка в моче произошло с $3,43 \pm 1,20$ до $2,16 \pm 0,90$ г/л, а в I контрольной группе - с $3,26 \pm 1,31$ до $2,81 \pm 0,18$ г/л ($p < 0,01$) за тот же промежуток времени; таким образом, в группе леченных зокором протеинурия снизилась на 37,4 %, тогда как в альтернативной группе - на 13,9 %.

Механизмы прогрессирования гломерулонефрита и формирования гломерулосклероза включают в себя многие неиммунные факторы, такие как: протеинурия, дислипотеидемия, нарушение процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Между тем необходимо отметить, что непосредственно сами факторы также взаимосвязаны.

Коэффициент линейной корреляции Пирсона показал сильную прямую связь протеинурии и гиперхолестеринемии и умеренную прямую связь протеинурии и гипертриглицеридемии ($r = 0,79$, $p < 0,01$ и $r = 0,56$, $p = 0,001$, соответственно), выявлена сильная обратная

связь уровня протеинурии и ХС ЛПВП ($r = -0,86$, $p < 0,01$). Показана прямая умеренная зависимость степени протеинурии и показателя ПОЛ - МДА: $r = 0,34$, $p = 0,034$ и умеренная обратная связь протеинурии и показателя антиоксидантной защиты - АОА: $r = -0,68$, $p < 0,01$.

Отмечена линейная корреляция между факторами липидного профиля и системой ПОЛ. Так, умеренная прямая связь наблюдалась между индексом атерогенности и МДА ($r = 0,64$, $p < 0,01$) и умеренная обратная связь между холестерином и антиоксидантной активностью эритроцитов. ($r = -0,39$, $p = 0,032$)

Таким образом, у больных ХГН с дисбалансом липопротеинового обмена наблюдаются взаимосвязанные и, возможно, взаимообусловленные нарушения липидного спектра, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, а также выраженности мочевого синдрома.

Касаясь вопроса функциональной способности почек, необходимо отметить, что статистически достоверных изменений уровня креатинина в наблюдаемых группах не произошло. Это связано с рядом причин. Во-первых, происходил отбор пациентов с умеренной степенью ХПН, не более IIА ст. (по Рябову), что соответственно, не могло ярко продемонстрировать динамику показателя на фоне лечения. Во-вторых, темпы прогрессирования почечной недостаточности, как правило, невысокие. Чтобы оценить более явные изменения, необходимо наблюдать пациентов 8 - 10 лет и более. Тем не менее, в основной группе наблюдения наметилась тенденция к снижению уровня креатинина с $0,115 \pm 0,037$ до $0,102 \pm 0,011$ ммоль/л, чего не наблюдалось в I контрольной группе: изначально уровень составлял $0,103 \pm 0,038$, в динамике был зафиксирован показатель $0,119 \pm 0,042$ ммоль/л.

Нефротоксичное действие липидов подтверждено рядом экспериментальных работ. В нашей работе была сделана попытка провести параллель между клиническими проявлениями хронического гломерулонефрита и морфологической картиной заболевания. Взаимосвязи между клиническими вариантами ХГН и морфологическими проявлениями заболевания выявлено не было. Но при сопоставлении клинических и морфологических критериев у пациентов с нарушениями липопротеидового обмена в основной группе в сравнении с больными II контрольной группы, где таковых изменений не было, обнаружено, что часто морфологическая картина позволяла прогнозировать характер клинических проявлений. Оценить влияние терапии на динамику морфологичес-

ких изменений можно будет через 7 - 10 лет от момента начала лечения, но уже сейчас есть основание предполагать, что гиполипидемическая терапия, нормализующая показатели липопротеинового обмена, будет способствовать регрессу скоплений пенистых клеток, отложе-

ний липидных депозитов. Благоприятные морфологические процессы позволят затормозить склерозирование гломерулярной и тубулоинтерстициальной ткани и, тем самым, снизить активность хронического гломерулонефрита и прогрессирование почечной недостаточности.

Литература

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз (серия "Практическая медицина") // СПб.: Питер Пресс, 1995.- 304 с.
2. Неверов Н.И., Иванов А.А. Гиперлипидемия и гломерулосклероз при нефропатиях: клинико-морфологические сопоставления // Тер. арх.- 1994.-Т.66, №7.-С.73-76.
3. Смирнов А.В., Кожевников А.Д. Нарушение липидного и углеводного обменов при нефротическом синдроме. // Нефротический синдром. Актуальные вопросы нефрологии. Вып. 1 / Ред. С.И. Рябов.-СПб.: Гиппократ, 1992.-С.196-215.
4. Смирнов А.В. Дислипидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме. // Нефрология. 1997.-Т.5, №2.-С.7-12.
5. Смирнов А.В. Факторы, определяющие уровень показателей липидного обмена у больных гломерулонефритом без нарушения функции почек и при ХПН на фоне консервативной терапии. // Нефрология, 2000.-Т. 4, №1.-С.24-43.
6. Attman P-O., Samuelsson O., Alaupovic P. Progression of renal failure: role of apolipoprotein B-containing lipoproteins. // *Kidney Int.*, 1997; 42: S. 98-101.
7. Diamond J.P. Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. // *Kidney int.*-1991.- Vol. 39, Suppl. 31.- P. 529-534.
8. Short C.D., Durrington P.N., Mallick N.P. et al. Serum lipoprotein(a) in men with proteinemia due to idiopathic membranous nephropathy. // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 1992/-Vol 7, Suppl 1.- P. 109-113.
9. Valeri A., Telfand J., Appel J. et al. Treatment of the hyperlipidemia of the nephrotic syndrom: a controlled trial // *Amer. J. Kidney Dis.*- 1986-Vol. 8, №3,-P.388-396.
10. Wheller D.C. Lipids - what is the evidence for their role in progressive renal disease? // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 1995.- Vol. 10, № 1.- P. 14-16.