

© А.В.Смирнов, 2002
УДК 616.61-008.6:616.153.9-08

А.В. Смирнов

ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ И ПРОБЛЕМЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

A. V. Smirnov

DYSLYPOPROTEIDEMIAS AND PROBLEMS OF NEPHROPROTECTION

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: дислиппротеидемии, заболевания почек, прогрессирование, нефропротекция
Key words: dyslipoproteidemias, diseases of the kidneys, progressing, nephroprotection.

Крупным достижением нефрологии последних 10-15 лет явилось клиническое и экспериментальное обоснование положения о том, что механизмы возникновения, развития и прогрессирования хронических почечных заболеваний неоднозначны [7,8].

Темпы прогрессирования хронических заболеваний почек можно рассматривать с точки

зрения факторов риска, способствующих формированию необратимых склеротических изменений в почечной паренхиме. Среди них следует выделить ряд немодифицируемых и ряд потенциально модифицируемых факторов. К первой группе относятся те факторы, на которые мы не можем оказать какого-либо воздействия в ходе естественного течения хронических заболеваний почек.

Ко второй группе относятся потенциально обратимые факторы риска прогрессирования хронических нефропатий. Среди последних факторов дислиппротеидемия (ДЛП) имеет не первостепенное, но весомое значение в общей современной стратегии нефропротекции (схема 1).

Проблема липидного метаболизма и поражения почек имеет длительную предисторию, восходящую к основоположникам патоморфологии, нефрологии и диабетологии (табл. 1).

В экспериментальных исследованиях, выполненных в конце 60-х



Схема 1. Факторы риска прогрессирования хронических заболеваний почек.

Таблица 1

Липидный метаболизм и поражение почек (исторические аспекты проблемы)

Характер повреждения	Авторы
• «Жировой метаморфоз» почек • «Липоидный нефроз» • «Внутригломерулярные депозиты липидов» при диабетическом гломерулосклерозе» • «Участие ГЛП и внутригломерулярной гипертензии» в патогенезе диабетического гломерулосклероза • «Холестериновая» диета у животных способствует развитию гломерулосклероза	R. Virchow, 1860 (цит. по W.F. Keane и соавт. [4]) F. Munk, 1916 (цит. по W.F. Keane и соавт. [4]) P. Kimmelstiel, C. Wilson, 1936 [6] S.L. Wilens, S.K. Elster, 1951 [14] S. French et al., 1967 [3]; K.F. Wellmann, B.W. Volk, 1970, 1971 [12, 13]

«Нефротоксичность липидов при хронических прогрессирующих
гломерулярных и тубуло-интерстициальных болезнях»
(J.F. Moorhead и соавт., 1982)



Схема 2. Липидный метаболизм и поражение почек: современные научные аспекты проблемы.

– начале 70-х годов, было установлено, что у различных животных (крысы, морские свинки, кролики), содержащихся на холестеринной диете, при гистологическом исследовании почек наблюдалось более выраженное, по сравнению с контролем, развитие гломерулосклероза (ГСК). Однако данная экспериментальная модель была явно недостаточной для суждения о механизмах участия гиперлипопротеидемии (ГЛП) в формировании склеротических процессов в почечной ткани. Было показано, что диета, обогащенная холестерином, вызывает гломерулярную гипертензию и, следовательно, прогрессирование ГСК могло быть связано с гемодинамическими, а не с метаболическими причинами. Научный интерес к проблеме участия плазменных липидов и липопротеидов в развитии склеротических процессов в почечной паренхиме возобновился в 1982 году после опубликования J.F. Moorhead и соавт. в журнале «Lancet» в рубрике гипотез, статьи под названием «Нефротоксичность липидов при хронических гломерулярных и тубуло-интерстициальных болезнях» [9]. Данная статья дала толчок к дальнейшему развитию тематических экспериментальных и клинических исследований (схема 2).

Было доказано ускоренное формирование ГСК у крыс с наследственно обусловленным ожирением (линия Zucker), с генетически детерминированной гиперлипидемией (линия Imai) или с экспериментальным нефротическим синдромом (НС) [4]. Кроме того, был доказан нефропротективный эффект статинов и ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ) во всех экспериментальных моделях [5].

Анализируя механизмы формирования ГСК, отдельные авторы пришли к выводу, что

многие черты этого процесса сходны с таковыми при развитии атеросклероза. Мезангиальные клетки, подобно гладкомышечным, имеют на своей поверхности специфические В/Е рецепторы, посредством связи с которыми липопротеиды (ЛП) поступают внутрь клетки, где стимулируют ген роста. Нерегулируемое поступление окисленных ЛП по сквенджер-пути внутрь клетки приводит к усилению пролиферативной активности мезангиоцитов. Применение

статинов блокирует продукцию NF-κ В-фактора, который контролирует транскрипцию генов ДНК, ответственных за клеточную пролиферацию и продукцию цитокинов. Окисленные липопротеиды индуцируют апоптоз мезангиальных клеток. Возможности клинических исследований в плане выяснения роли ДЛП в развитии склеротических изменений в почечной паренхиме по понятным причинам ограничены. Вместе с тем, в последние годы получены данные о наличии отложений апо-В, апо-А – I и апо-СIII в мезангиуме клубочка и в клетках эпителия проксимальных канальцев у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН), доказывающие возможность инфильтрации почечной паренхимы плазменными ЛП [2]. В местах отложений апо-В зафиксированы накопления коллагена I и III типов, свидетельствующие об интенсификации процессов склерозирования [1].

В 1988 году японские исследователи представили описание шести пациентов, большинство из которых имели изоформу апопротеина Е 2/3. У всех больных клинически отмечался НС, а морфологически выявлялась выраженная инфильтрация липидами почечной паренхимы с обструкцией капилляров клубочка депозитами липидов. Описанную патологию авторы называли «липопротеиновая гломерулопатия» [11]. В последнее время несколько аналогичных случаев было зафиксировано в Европе.

N.I. Neverov и соавт. [10] отметили частичную ремиссию НС у больных с невоспалительными нефропатиями на фоне лечения статинами (Mevacor, Merk Sharp & Dohme IDEA). В последние годы ряд исследователей показали наличие связи между гиперхолестеринемией, содержанием апо-В в плазме крови,

с одной стороны, и темпами прогрессирования почечной недостаточности у больных с недиабетическими нефропатиями – другой.

Для изучения роли ДЛП в формировании необратимых склеротических процессов в почечной паренхиме нами была избрана модель хронического гломерулонефрита.

Известно, что при этом заболевании очень часто выявляются нарушения липидного обмена. По нашим данным, ГЛП была обнаружена у 60% больных ХГН, у остальных 40% выявлялась нормолипидемия, но отмечались также

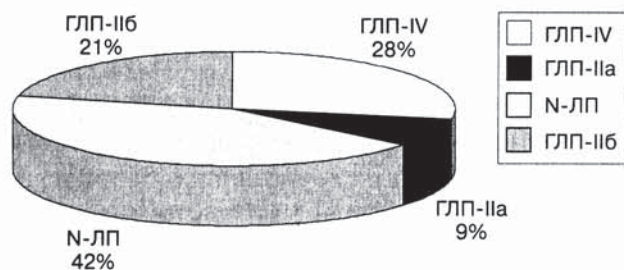


Рис. 1. Характер распределения типов ГЛП у больных хроническим гломерулонефритом (n=274)

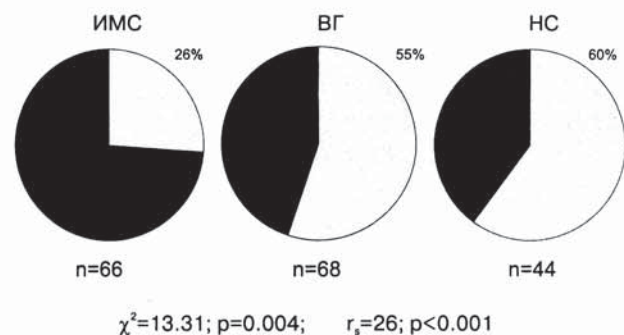


Рис. 2. Частота отложений апо-В в биоптате в зависимости от клинического варианта течения ХГН

низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП – рис. 1).

В связи с этим, более точным и диагностически целесообразным является термин дислиппротеидемия.

Патогенез дислиппротеидемии у больных ХГН многофакторный, но центральное место занимает протеинурия (схема 3). В наших исследованиях мы установили достоверную положительную связь концентрации апо-В в плазме крови с протеинурией при всех вариантах течения заболевания, включая клинически самые благоприятные. Это дает основание предполагать, что при любых значениях протеинурии с мочой теряется субстанция, возможно, белковой природы, обладающая регулярными свойствами по отношению к синтезу апопротеина-В в печени. Синтезируемый апо-В интенсифицирует процесс сборки всей липопротеидной частицы. Можно утверждать, что ДЛП при ХГН имеет универсальное значение. Данный вывод позволил нам рассматривать роль нефрогенной ДЛП в процессах прогрессирования ГН не только при НС, чему посвящены практически все научные исследования, имеющиеся в литературе, но и при других клинических вариантах течения заболевания.

Из 178 больных с различными морфологическими формами ХГН отложения апо-В в клубочках были выявлены в 45% случаев (рис 2).

По данным дискриминантного анализа частота выявления депозитов апо-В в биоптате нарастала в ряду изолированных мочевого синдрома (ИМС), вторичная гипертензия (ВГ), НС. Зависела от возраста пациентов в начале за-

болевания и на момент обследования, уровня диастолического АД и концентрации креатинина плазмы крови (рис. 3).

У больных с наличием депозитов апо-В отмечалась более высокая концентрация холестерина в плазме крови и в составе ЛНП и выявлялась гипоальфа-холестеринемия (рис. 4).

Сотложениями апопротеина-В в почечной ткани ассоциировались гипертриглицеридемия и высокое содержание

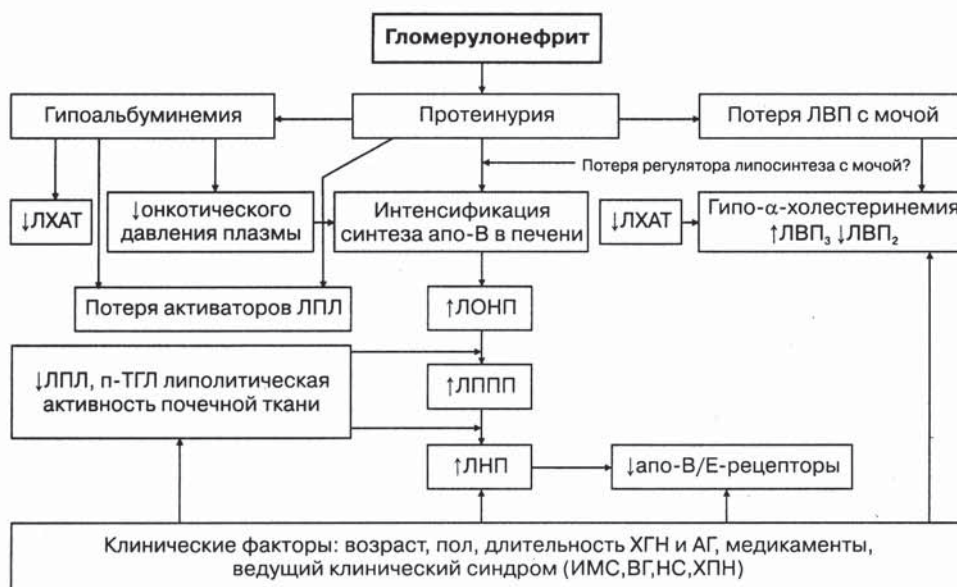


Схема 3. Патогенез нефрогенной дислиппротеидемии.

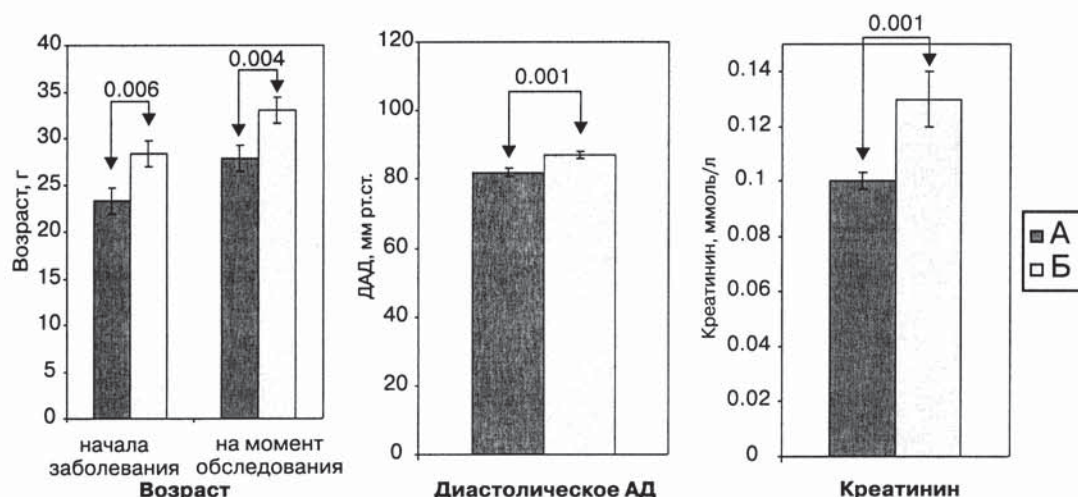


Рис. 3. Клинико-лабораторные показатели, влияющие на частоту обнаружения депозитов апопротеина-В в почечной ткани у больных ХГН
Примечание: А и Б – группы больных с отсутствием (А) и наличием (Б) апо-В-депозитов в почечной ткани

триглицеридов (ТГ) в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП – рис. 5).

Наиболее значимым прогностическим фактором в отношении вероятности обнаружения отложений апо-В в биоптате была концентрация

этого белка в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов (рис. 6).

Таким образом, по результатам исследования можно было заключить, что частота обнаружения апопротеина-В в микроструктурах почечной паренхимы у больных ХГН ассоциируется с более выраженными нарушениями липидного обмена.

Если предположить, что ДЛП участвует в формировании склероза и сосудистых изменений в почечной ткани при гломерулонефрите, то, очевидно, в этом случае должны регистрироваться корреляционные зависимости между отдельными показателями липидного обмена и степенью выраженности соответствующих морфологических признаков. В наших исследованиях при четырех морфологических формах ГН выявлялись отчетливые (статистически достоверные) и однотипные биохимико-морфологические связи (схема 4). Суть взаимоот-

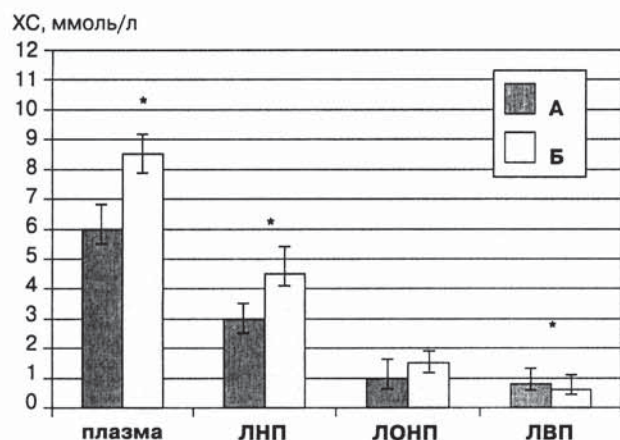


Рис. 4. Содержание холестерина в плазме крови и в составе липопротеидов у больных ХГН в зависимости от наличия или отсутствия отложений апо-В в биоптате
Примечание: А-отсутствие (n=103), Б-наличие (n=87) отложений апо-В в биоптате; ЛНП-липопротеиды низкой плотности; ЛОНП-липопротеиды очень низкой плотности; ЛВП-липопротеиды высокой плотности. * - p<0,001.

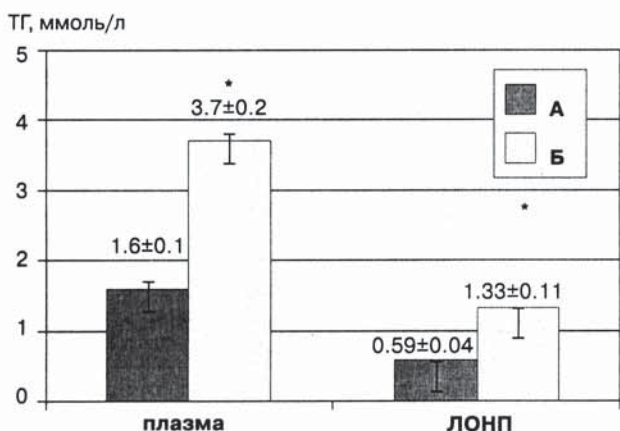


Рис. 5. Содержание триглицеридов в плазме крови и в составе липопротеидов у больных ХГН в зависимости от наличия или отсутствия отложений апо-В в биоптате
Примечание: А-отсутствие (n=103), Б-наличие (n=87) отложений апо-В в биоптате; ЛОНП-липопротеиды очень низкой плотности; * - p<0,001.

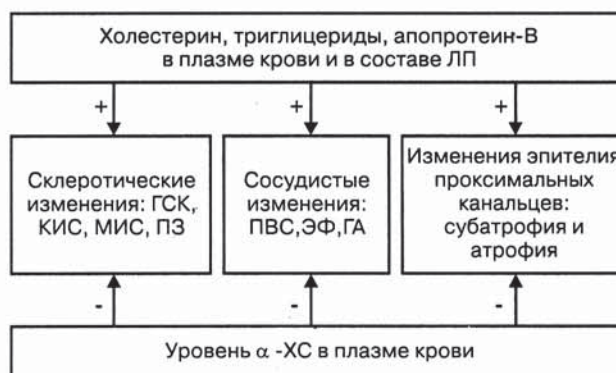


Схема 4. Достоверные связи между некоторыми морфологическими признаками гломерулонефрита (n=176) и показателями липидного обмена
Примечание: схема составлена на основании анализа взаимосвязей при следующих морфологических формах ГН: МБГН, МБПГН, МезПГН, ФСГН.

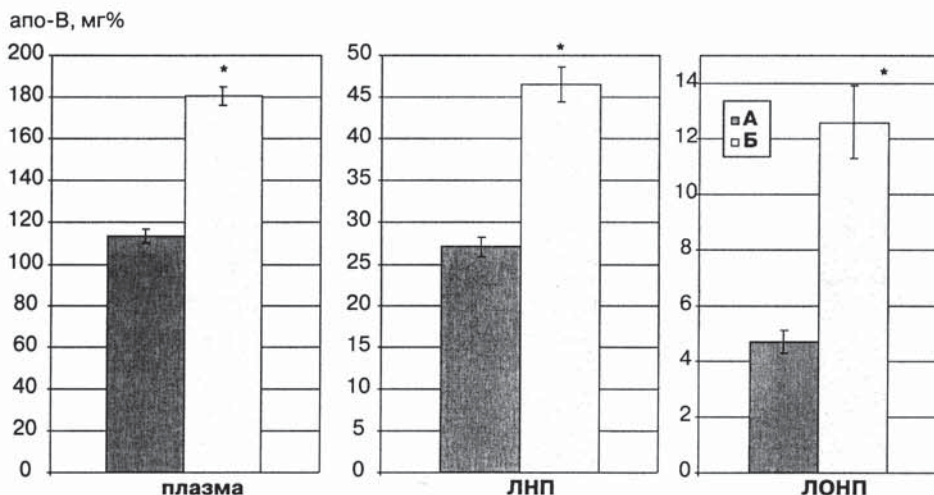


Рис. 6. Содержание апопротеина-В в плазме крови и в составе липопротеидов у больных ХГН в зависимости от наличия или отсутствия отложений апо-В в биоптате. Примечание: А-отсутствие (n=103), Б-наличие (n=87) отложений апо-В в биоптате; ЛНП-липопротеиды низкой плотности; ЛОНП-липопротеиды очень низкой плотности. * - $p < 0,001$.

ношений заключалась в наличии положительной корреляционной зависимости гломерулосклероза, коркового и мозгового интерстициального склероза, понефронного запустевания, а также сосудистых изменений (периваскулярного склероза, эластофиброза артерий среднего калибра, гиалиноза артериол) и изменений эпителия проксимальных канальцев с концентрацией липидов и апопротеина-В в плазме крови и в составе низкоплотных липо-

Таблица 2

Показатели липидного обмена у больных ХГН с ИМС в зависимости от наличия или отсутствия склеротических или сосудистых изменений в биоптате

Склеротические изменения	Плазма крови			Сосудистые изменения
5,9±0,3 4,5±0,3	1 0	ХС ммоль/л	1 0	5,9±0,4 5,1±0,3
*1,9±0,2 0,99±0,2	1 0	ТГ ммоль/л	1 0	1,7±0,2 1,6±0,2
0,98±0,005 1,14±0,08	1 0	α-ХС ммоль/л	1 0	1,0±0,06 1,05±0,06
**127±6 95±6 1-n=47; 0-n=18	1 0	апо-В мг%	1 0	122±7 113±7 1-n=34; 0-n=30

Примечание: * - $p < 0,005$; ** - $p < 0,002$; 1,0 – соответственно: наличие или отсутствие морфологического признака.

Таблица 3

Показатели липидного обмена у больных ХГН с ВГ в зависимости от наличия или отсутствия склеротических или сосудистых изменений в биоптате

Склеротические изменения	Плазма крови			Сосудистые изменения
6,4±0,3 5,7±0,2	1 0	ХС ммоль/л	1 0	6,5±0,6 6,2±0,3
**2,6±0,2 1,4±0,7	1 0	ТГ ммоль/л	1 0	*2,8±0,2 1,9±0,3
0,8±0,04 0,82±0,3	1 0	α-ХС ммоль/л	1 0	*0,75±0,05 0,94±0,07
146±6 107±21 1-n=58; 0-n=5	1 0	апо-В Мг%	1 0	149±8 129±9 1-n=42; 0-n=20

Примечание: * - $p < 0,02$; ** - $p < 0,01$; 1,0 – соответственно: наличие или отсутствие морфологического признака.

протеидов. Корреляционные зависимости перечисленных морфологических признаков с уровнем ХС-ЛВП носили отрицательный характер.

С целью интегральной характеристики наличия или отсутствия склероза или сосудистых изменений в почечной ткани нами были созданы два альтернативных совокупных показателя. Первый из них, характеризующий склероз почечной паренхимы, объединил в себе такие морфологические признаки, как гломерулосклероз, корковый и мозговой интерстициальный склероз, понефронное запустевание. Вторым, отображавшим наличие или отсутствие сосудистых изменений в биоптате, включал: периваскулярный склероз, эластофиброз артерий среднего калибра, гиалиноз артериол.

У больных ХГН с ИМС наличие склеротических изменений в биоптате было более вероятным в случаях с высокой концентрацией ТГ и апопротеина-В в плазме крови. Выраженность сосудистого компонента при ИМС не зависела от уровня показателей липидного обмена (табл. 2).

У больных ХГН с ВГ вероят-

Таблица 4

**Показатели липидного обмена у больных ХГН с НС
в зависимости от наличия или отсутствия склеротических
или сосудистых изменений в биоптате**

Склеротические изменения	Плазма крови			Сосудистые изменения
$10,6 \pm 0,7$ $7,6 \pm 1,1$	1 0	ХС ммоль/л	1 0	$9,97 \pm 1,0$ $9,87 \pm 0,9$
$3,3 \pm 0,3$ $2,0 \pm 0,2$	1 0	ТГ ммоль/л	1 0	$4,0 \pm 0,5$ $2,4 \pm 0,2$
$0,83 \pm 0,06$ $1,05 \pm 0,09$	1 0	α -ХС ммоль/л	1 0	$0,83 \pm 0,09$ $0,92 \pm 0,07$
179 ± 6 124 ± 13 1-n=34; 0-n=9	1 0	апо-В Мг%	1 0	176 ± 10 160 ± 8 1-n=17; 0-n=24

Примечание: *- $p < 0,01$; **- $p < 0,001$; 1,0 – соответственно: наличие или отсутствие морфологического признака.

ность наличия склеротических изменений в микроструктурах почки увеличивалась в случаях с высокой концентрацией ТГ, а предикторами сосудистых изменений были гипертриглицеридемия и гипоальфахолестеринемия (табл. 3).

В случаях ХГН с НС, в качестве прогностически значимых факторов наличия склероза почечной паренхимы выступали повышенные концентрации ХС, ТГ и апо-В плазмы крови, а прогноз в отношении сосудистых изменений был хуже у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией (табл. 4).

Полученные результаты исследований суммированы в схеме 5. Заметим, что при всех клинических вариантах течения ХГН наибольшая прогностическая роль в отношении нефросклероза принадлежит уровню ТГ, а гиперхолестеринемия в этом случае имеет значение только при НС.

При динамическом наблюдении за больными с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом, у которых заболевание клинически манифестировало себя мочевым синдромом или вторичной гипертензией, в условиях мониторинга показателей липидного обмена, нам удалось установить снижение актуальной выживаемости в группе пациентов с гипертриглицеридемией (рис. 7).

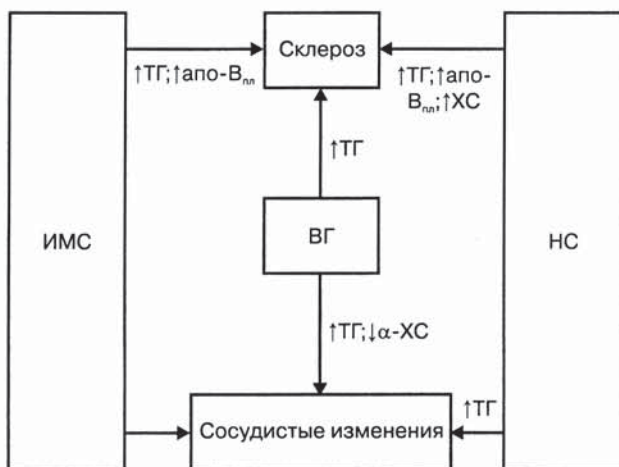


Схема 5. Прогностическая роль уровня основных липидов и апо-В плазмы крови в отношении развития склеротических и сосудистых изменений в почечной ткани при различных клинических вариантах течения ХГН.

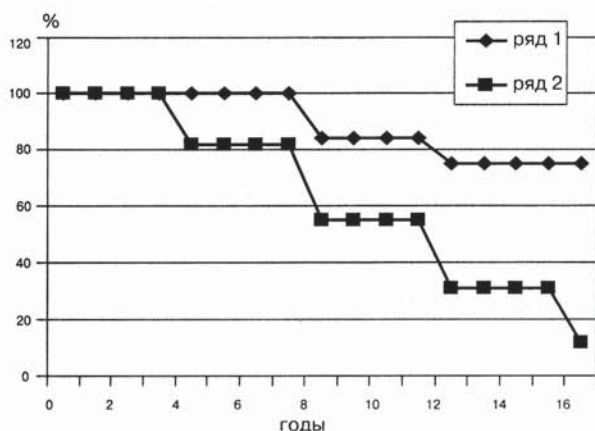


Рис 7. Актуальная выживаемость больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом с нормо- и гиперлипидемией ($p < 0,001$).

Примечание: 1 - нормолипидемия (уровень ТГ = $1,26 \pm 0,04$ ммоль/л ($n=23$)); 2 - гиперлипидемия (уровень ТГ = $2,28 \pm 0,14$ ммоль/л ($n=18$)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие высокодостоверных и однотипных при различных морфологических формах и клинических вариантах течения ГН связей между показателями липидного обмена и признаками, характеризующими формирование и развитие склеротических и сосудистых изменений в почечной паренхиме свидетельствует об участии нефрогенной ДЛП в процессах прогрессирования гломерулонефрита.

Характер направленности биохимикоморфологических взаимоотношений указывает на то, что прогностически неблагоприятное значение в плане развития склеротических и сосудистых изменений при ГН имеют тенденции к гиперлипид- и гиперлипопротеидемии, сочетающиеся с гипоальфахолестеринемией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Неверов Н.И., Иванов А.А. Гиперлипидемия и гломерулосклероз при нефропатиях: клинко-морфологические сопоставления // Тер. арх. - 1994. - Т.66, N 7. - С.73-76.
2. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Ракитянская И.А., Травкина Е.С. Гиперлипидемия как фактор прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом // Тер. арх. - 1992. - Т. 64, N 11. - С. 45-48.
3. French S.V., Yamanaka W., Ostwald R. Dietary induced glomerulosclerosis in the guinea pig // Arch. Pathol. - 1967. - Vol. 83. - P. 204-210.
4. Keane W.F., Kasiske B.L., O'Donnell M.P. Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis // Am. J. Nephrol. - 1988. - Vol. 8. - P. 261-271.
5. Keane W.F., Peter J.V. St., Kasiske B.L. Is aggressive management of hyperlipidemia in nephrotic syndrome mandatory? // Kidney Int. - 1992. - Vol. 42, Suppl. 38. - P. 134-141.
6. Kimmelstiel P., Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomerulus of the kidney // Am. J. Pathol. - 1936. - Vol. 12. - P. 65-90.
7. Klahr S. Progression of chronic renal disease // Nutrition. - 1992. - Vol. 6. - P. 297-212.
8. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa I. The progression of renal disease // New Engl. J. Med. - 1988. - Vol. 318. - P. 1657-1665.
9. Moorhead J.F., Chan M.K., El-Nahas M., Verghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease // Lancet. - 1982. - Vol. 2. - P. 1309-1311.
10. Neverov N.I., Kaysen G.A., Tareeva I.E. Effect of lipid lowering therapy on the progression of renal disease in nondiabetic nephrotic patients // Lipids and the kidney. - Contrib. Nephrol. - 1997. - Vol.120. - P. 68-78.
11. Saito T., Sato H., Kudo K. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinuria // Am. J. Kidney Dis. - 1989. - Vol. 13. - P.148-153.
12. Wellmann K.F., Volk B.W. Renal changes in experimental hypercholesterolemia in normal and diabetic rabbits I. Short term studies // Lab. Invest. - 1970. - Vol. 22. - P. 36-49.
13. Wellmann K.F., Volk B.W. Renal changes in experimental hypercholesterolemia in normal and diabetic rabbits II. Long term studies // Lab. Invest. - 1971. - Vol. 24. - P. 144-155.
14. Wilens S.L., Elster S.K., The role of lipid deposition in renal arteriolar sclerosis // Am. J. Med. Sci. - 1951. - Vol. - 219. - P. 183-196.

Поступила в редакцию 1.04.2002 г.

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕФРОЛОГИЯ И ДИАЛИЗ»

повторное извещение

Всероссийское общество нефрологов, Ассоциация нефрологов Северо-Запада России,
НИИ Нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова,
журнал «Нефрология»

Уважаемые коллеги!

Всероссийская научно-практическая конференция «Нефрология и диализ», посвященная 30-летию диализа в Северо-Западном регионе России состоится 27-29 января 2003 г. в г. Санкт-Петербурге. Конференция будет включена в план мероприятий Минздрава РФ. На конференции пройдет обсуждение широкого круга проблем современной нефрологии и заместительной почечной терапии с участием ведущих специалистов в этой области. Оргкомитет конференции просит присылать тезисы докладов (публикуются бесплатно в отдельном приложении к журналу «Нефрология»). Основные темы конференции – сердечно-сосудистая патология, метаболические нарушения, анемия, инфекционные осложнения у больных на диализе, трансплантация почки, эпидемиология почечной недостаточности, прогрессирование почечной патологии в додиализном периоде, терапия почечных заболеваний, экономические аспекты заместительной почечной терапии, острая почечная недостаточность.

Правила оформления тезисов доклада: инициалы, фамилии авторов, название учреждения, город (область), основной текст. Тезисы доклада должны быть представлены на дискете 3.5 дюйма. Их следует набирать в редакторе Word, сохранив в формате RTF. К дискете необходимо приложить 1 экземпляр тезисов доклада на бумаге формата А4. Тезисы должны быть отпечатаны 12 шрифтом через 1.5 интервала. Общий объем тезисов доклада не должен превышать 2 страницы формата А4.

Срок получения тезисов доклада до 1 ноября 2002 г.

Организационный взнос для участия в конференции составляет 300 рублей. Оплата может быть произведена:

1. По безналичному расчету путем перевода суммы взноса со счета организации, оплачивающей участие в конференции, на расчетный счет Северо-Западной ассоциации нефрологов и врачей диализа с формулировкой назначения платежа: «взнос за участие в конференции (ФИО)».

Реквизиты:

Адрес: 197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17

Идентификационный номер (ИНН): 7813094079; Р/с 40703810200001149727 в ЗАО «Балтийский Банк», г.Санкт-Петербург, к/с 30101810100000000875, БИК 044030875; Код отрасли по ОКОНХ: 98400, 95120, 95514; Код отрасли по ОКПО: 44306912

2. Почтовым переводом (по нижеуказанному адресу)

3. Наличными в кассу Ассоциации по прибытии на конференцию

Адрес организационного комитета: 197089 С-Петербург, ул. Л. Толстого 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова, НИИ Нефрологии, Берсневой Ольге Николаевне

Телефоны: (812)-234-01-65, 234-40-00

Факс: (812)-234-65-30

Электронная почта – nd2003@spmu.rssi.ru

<http://www.spmu.runnet.ru/spmu/nd2003>