© А.В.Смирнов, 1998
УДК 616.61-008.6:616.63-008.6:616.153.915-08

А.В. Смирнов

ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОТИЧЕСКОЙ И УРЕМИЧЕСКОЙ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЙ

A.V. Smirnov

TREATMENT OF NEPHROTIC AND UREMIC DYSLIPOPROTEIDEMIAS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия

Ключевые слова: нефротический синдром, уремия, дислипопротеидемия, лечение.
Key words: nephrotic syndrome, uremia, dyslipoproteidemia, treatment.

При обосновании необходимости проведения гиполипидемической терапии при нефротическом синдроме (НС) и при хронической почечной недостаточности (ХПН) обычно исходят из двух основных предпосылок: возможного ускорения атерогенеза и участия ГЛП в прогрессировании склеротических процессов в почечной паренхиме.

НЕФРОТИЧЕСКАЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ И АТЕРОГЕНЕЗ

В общей популяции населения факторами риска развития атеросклероза являются высокие концентрации холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) в плазме крови и в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП), низкий уровень ХС в составе липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) [1, 38, 39, 66]. Независимыми факторами риска атерогенеза являются повышенное содержание в плазме крови ЛП(а) [1, 2, 89] и апопротеина-В [108]. Все эти изменения в той или иной степени встречаются при НС. К этому надо добавить нарушения в свертывающей системе крови с общей тенденцией к гиперкоагуляции, обусловленной комплексом механизмов (дефицит антитромбина III, увеличение агрегации тромбоцитов, эритроцитов и пр.), некоторые из которых имеют отношение к нарушениям липидного обмена [36]. Прежде всего, это касается ЛП(а), так как апопротеин(а), входящий в состав этого липопротеида, имеет структурное сходство с молекулой плазминогена — предшественника протеолитического фермента плазмина, растворяющего сгустки фибрина [2]. В настоящее время ЛП(а) рассматривают в качестве физиологического конкурентного ингибитора плазминогена [2].

Большинство исследователей при НС выявляют более частое, чем в общей популяции лиц того же возраста, формирование ИБС и отмечают высокий процент смертности от инфаркта миокарда [7, 10, 15, 70, 76, 78, 82, 103]. Выраженные атеросклеротические изменения коронарных артерий находят на аутопсии у пациентов с НС в возрасте до 35 лет и даже у детей [23, 59]. Частота выявления отдельных клинических форм атеросклероза при НС остается пока неустановленной. Отчасти это можно объяснить гетерогенностью групп пациентов по основному заболеванию, возрасту, полу, наличием других сопутствующих факторов риска: наследственная предрасположенность, артериальная гипертензия, курение и пр. Действительно, при гломерулонефрите с минимальными изменениями НС обычно не продолжителен, сравнительно легко поддается лечению глюкокортикоидами, а поэтому атерогенез в данном случае менее вероятен. Возможно, поэтому ряд исследователей придерживаются противоположного мнения в отношении ускорения процессов атерогенеза у больных с НС [50, 83, 99, 104]. Современная точка зрения большинства нефрологов на обсуждаемую проблему заключается в том, что при длительно существующем НС с персистирующей ДЛП риск преждевременного развития атеросклероза и даже смерти от острой коронарной патологии в несколько раз выше, чем в обычной популяции людей того же возраста и пола [36].

НЕФРОТИЧЕСКАЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ СКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЕ

К настоящему времени в литературе накопился достаточно большой экспериментальный материал, свидетельствующий об ускорении

формирования и выраженности развития гломерулосклероза (ГСК) под влиянием гиперлипидемии у крыс с экспериментальным нефротическим синдромом, вызванным введением аминогликозида пуромицина (PAN) или адриамицина (ADR) [26, 42, 47, 56, 98]. В этих экспериментах было доказано наличие отложений липопротеидов [42, 56] и апопротеинов [56, 98] в почечной ткани. Кроме того, было показано, что применение ловастатина при НС у крыс, уменьшая выраженность гиперлипидемии, сдерживало развитие ГСК вне зависимости от уровня артериального давления или значений протеинурии [42].

В последние годы получены данные о наличии отложений апопротеина В, апо-А-I и апо-С-III в мезангиуме клубочка и в клетках эпителия проксимальных канальцев у больных с хроническим гломерулонефритом [3–5, 88, 106], доказывающие возможность инфильтрации почечной паренхимы плазменными липопротеидами у человека [8].

По мнению ряда исследователей, ЛНП и ЛОНП при физиологическом значении pH среды связываются с анионными зонами гликозаминогликанов базальной мембраны клубочков [55, 74]. Вероятнее всего, основная роль в этом взаимодействии принадлежит катионным остаткам аминокислот лизина и аргинина, входящих в состав апопротеина-В [55]. Связывание липопротеидов с базальной мембраной способствует увеличению содержания в ней липидов, что приводит к нарушению ее нормальной структуры и к увеличению проницаемости [74]. В условиях повышенной проницаемости базальной мембраны и при наличии гиперфильтрации даже такие крупные частицы, как ЛНП и ЛОНП, могут проникать в мезангий клубочков [13, 74]. Мезангиальные клетки, подобно гладкомышечным, имеют на своей поверхности специфические В/Е-рецепторы [105, 110], посредством связи с которыми ЛП поступают внутрь клетки, где стимулируют ген роста [43]. В результате мезангиоциты пролиферируют, вырабатывая в избытке основное вещество базальной мембраны, что приводит к формированию гломерулосклероза [61, 63, 74]. Липопротеиды не только фильтруются в клубочках, но и реабсорбируются в проксимальных канальцах. K.Saku и соавт. (1988) в эпителиальных клетках проксимальных канальцев больных с НС выявили апопротеины (апо-В, апо-А-I и апо-С-III), входящие в состав плазменных липопротеидов [88]. Полагают, что реабсорбция липопротеидов в проксимальных канальцах способствует прогрессированию тубулоинтерстициального склероза [74].

ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОТИЧЕСКОЙ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ

Большинство ведущих современных нефрологов считают, что так как в настоящее время отсутствуют данные длительных проспективных и многоцентровых исследований об эффективности гиполипидемической терапии у больных с НС, при ее назначении необходим индивидуальный подход с учетом прочих клинических данных: основного заболевания почек, наличия артериальной гипертензии и сопутствующей патологии (например, той же ИБС, сформировавшейся до развития НС), длительности НС, степени выраженности гипоальбуминемии, протеинурии и состояния функции почек, указаний в анамнезе на семейную предрасположенность к атеросклерозу, наличия других факторов риска (курение, избыточное потребление алкоголя, ограничение двигательной активности) [36, 45, 62, 73, 99, 101]. Следует также реально оценить шансы на успех основной патогенетической терапии (глюкокортикоиды, цитостатики, иммуномодуляторы и пр.), так как в случае ремиссии НС уровень показателей липидного обмена, как правило, возвращается к базальным значениям [36, 111]. Желательно пересмотреть характер симптоматической и, прежде всего, гипотензивной терапии. В экспериментальных работах, выполненных на крысах с эндогенной гиперлипидемией и прогрессирующей почечной недостаточностью, было показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл) обладают не только гемодинамическим и антипротеинурическим действием на уровне нефрона, но и уменьшают выраженность гиперлипидемии [85–87].

Самым безопасным, хотя и наименее эффективным, является назначение специфической диеты. Рекомендации по ограничению употребления продуктов, богатых холестерином, насыщенными жирами, уменьшение калорийности продуктов не приводят к желаемому результату [36, 111]. Назначение вегетарианской, малобелковой (0,7 г/кг массы тела) диеты с добавлением препаратов эссенциальных и кетоаналогов аминокислот оказывается эффективным, так как через месяц после ее использования у больных снижается уровень ХС сыворотки крови (на 13%); уменьшается протеинурия (с 6,4 до 4,1 г/сут), повышается содержание линолиевой кислоты [22]. Последнее обстоятельство может иметь определенное практическое значение у больных с гипертензией, так как некоторые авторы относят линолиевую кислоту к группе физиологических ингибиторов активности циркулирующего ренина [95]. Более эффективной оказывается соевая низкобелковая диета. Спус-

тя 4 мес после ее применения у больных с НС отмечается уменьшение гиперлипидемии, снижение протеинурии и стабилизация уровня альбумина сыворотки крови [24, 34]. По-видимому, следует считать полезным увеличение в диете содержания полиненасыщенных жирных кислот, особенно тех, которые содержатся в рыбьем жире (ω-3-эйкозо- и ω-3-докозапентаеновых кислот). У крыс с фокальным ГСК использование этих жирных кислот приводит к подавлению продукции тромбоксана A_2, снижению протеинурии и гиперлипидемии, улучшению функции почек, уменьшению выраженности интерстициального склероза в почечной ткани [37, 54]. Применение ω-3-пентаеновых жирных кислот (3 г/сут) у больных с мембранозным и фокально-склерозирующим гломерулонефритом сопровождалось на 6-й неделе терапии снижением образования тромбоксана, уменьшением триглицеридемии и протеинурии. Концентрации креатинина и альбумина в сыворотке крови, а также клиренс креатинина значимо не изменялись [17]. Правда, в других клинических исследованиях динамики основных лабораторных показателей на фоне лечения рыбьим жиром отмечено не было [34, 80]. В любых случаях при необходимости гиполипидемической терапии начинать лечение следует с диеты с учетом имеющихся в литературе рекомендаций. Реальной задачей является снижение уровня ХС плазмы крови не более чем на 10—15% [109].

В случаях с более выраженной гиперлипидемией (уровень ХС выше 7,8 ммоль/л) в особенности у больных с другими факторами риска (артериальная гипертензия, ИБС и пр.) показано применение медикаментозной терапии [109].

Лишь небольшое число публикаций посвящены использованию секвестрантов желчных кислот (холестирамин, колестипол) при нефротической ГЛП. В одном из исследований с применением плацебо-контроля, выполненном на 7 больных с НС, было показано, что колестипол приводит к уменьшению концентрации общего ХС плазмы крови на 20% и ХС-ЛНП – на 32% по сравнению с исходным уровнем [97]. Однако другие авторы сообщают о меньшей эффективности и плохой переносимости подобных препаратов [81]. Кроме того, секвестранты желчных кислот ухудшают всасывание витамина D в кишечнике, что может привести к еще большему его дефициту, и так свойственному больным с НС, особенно детям [39, 91].

В 1972 г. после серии блестящих экспериментальных работ на крысах с НС, проведенных группой исследователей под руководством K.D.G.Edwards [29], было научно обосновано применение с гиполипидемической целью клофибрата. Однако попытки его использования в клинике в обычных для больных с ИБС дозировках привели к возникновению серьезных побочных эффектов в виде рабдомиолиза [12]. Как выяснилось, в силу наличия при НС гипоальбуминемии, в плазме крови резко возрастает концентрация свободных метаболитов препарата (клофибриновая кислота), обладающих токсическим и миотропным действием [12]. Клиника этого осложнения представлена выраженными мышечными болями, иногда симулирующими инфаркт миокарда, судорогами, появлением мочи коричневого цвета, развитием острой почечной недостаточности [58]. В плазме крови повышаются концентрации креатинина, креатинфосфокиназы, миоглобина [58]. При биопсии мышц выявляются гиалинизация и фрагментация мышечных волокон, некроз миофибрилл, скопление макрофагов. Лечение осложнения заключается в отмене препарата, гидратации, алкалинизации мочи, проведении сеансов гемодиализа при острой почечной недостаточности [58]. Из-за возможности развития побочных эффектов у больных с НС рекомендуют уменьшать дозировку клофибрата на $^2/_3$ или вообще его не использовать [36]. Более безопасным является применение современных фибратов (гемфиброзил). Лечение больных с НС гемфиброзилом в дозировке 600 мг 2 раза в день приводило к снижению концентрации ТГ на 51%, холестерина — на 15% и апо-В — на 26% [44]. Однако и при его использовании следует учитывать возможность развития рабдомиолиза [30], поэтому лечение следует проводить под контролем активности креатинфосфокиназы, концентрации миоглобина и креатинина плазмы крови [36].

Использование пробукола при экспериментальном фокальном гломерулосклерозе у крыс сопровождалось уменьшением концентраций ХС, ТГ, апопротеина-В [49, 113]. Также отмечалось снижение протеинурии, уровня азотемии и уменьшение выраженности склеротических процессов в почечной паренхиме [49]. Антисклеротическое действие препарата скорее связано с его антиоксидантными, а не с гиполипидемическими свойствами. Установлено, что в крови пробукол частично связывается с липопротеидами низкой плотности, защищая их тем самым от перекисной модификации [1]. Таким же замедляющим развитие экспериментального ГСК действием обладает природный антиоксидант — витамин Е [102]. Антисклеротические и антипротеинурические свойства пробукола у человека не доказаны.

Большой интерес исследователей к гиполипидемической терапии больных с НС возник в связи с появлением новых эффективных препа-

ратов из группы ингибиторов гидрокси-метил-глутарил-Ко-А-редуктазы (ГМГ-Ко-А-редуктазы): ловастатин, мевинолин, симвастатин, лескол. Препараты данной группы, ингибируя активность указанного фермента, нарушают образование мевалоната из гидрокси-метил-глутарил-КоА, блокируя тем самым внутриклеточный синтез ХС. В результате содержание холестерина в клетках печени (и в других клетках периферических тканей) снижается, что приводит к увеличению синтеза дополнительного количества В/Е-рецепторов на поверхности цитоплазматических мембран, необходимых для захвата циркулирующих ЛНП. Гепатоциты усиленно поглощают ЛНП из плазмы крови, окисляя экзогенный ХС в желчные кислоты. Уменьшение уровня ЛНП в плазме крови обусловливает выраженный гипохолестеринемический эффект. Кроме того, есть данные, что ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы тормозят синтез апопротеина-В в печени [1]. Применение ловастатина при экспериментальном НС сопровождалось значительным снижением уровня общего ХС плазмы крови и уменьшением выраженности гломерулосклероза [47]. Использование ловастатина у больных с НС в стандартной дозировке (20 мг 2 раза в день) в течение 6 нед приводило к снижению концентраций общего ХС плазмы крови на 27—28%, ХС-ЛНП — на 27—28%, апо-В плазмы крови — на 18—29% [6, 60], скорость продукции апо-В-ЛНП из липопротеидов очень низкой плотности уменьшалась на 34% [6]. Индивидуальный подбор дозировки препарата в зависимости от наблюдаемого эффекта (от 20 до 80 мг/сут) и более длительный курс терапии (до 6 мес) сопровождались более выраженным гиполипидемическим действием: уровень ХС плазмы крови снижался на 31%, ХС-ЛНП — на 43%, нормализовалась концентрация апо-В плазмы крови [20]. У некоторых пациентов отмечалось увеличение скорости клубочковой фильтрации и уменьшение протеинурии [20, 28]. Другим положительным моментом терапии больных с НС ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы является уменьшение гиперагрегации тромбоцитов [115]. Однако не только гиполипидемический эффект препаратов привлекает внимание исследователей. В экспериментальной модели гломерулонефрита, не связанной с гиперхолестеринемией и морфологически соответствующей МезПГН человека, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин) уменьшали степень выраженности инфильтрации макрофагами гломерул и пролиферацию мезангиальных клеток [116]. В опытах in vitro доказана способность препаратов ингибировать пролиферативную и синтетическую активность мезангиальных клеток животных и человека [27, 41]. В одной из последних работ были получены интересные данные, раскрывающие некоторые возможные механизмы, посредством которых ловастатин замедляет пролиферацию мезангиальных клеток [46]. Авторы изучили влияние ловастатина на стимулированную липополисахаридом продукцию нуклеарного фактора (NF-κB) человеческими мезангиальными клетками. Нуклеарный фактор впервые был обнаружен в В-лимфоцитах (NF-κB), а в дальнейшем было доказано его присутствие в кариоплазме других клеток, в том числе мезангиальных. NF-κB контролирует транскрипцию генов ДНК, ответственных за клеточную пролиферацию и продукцию цитокинов, которые могут обусловливать гломерулярные поражения. Некоторые митогены, а также отдельные представители самих цитокинов стимулируют продукцию этого фактора в культуре клеток, среди них выделяют: липополисахариды, ИЛ-1 (IL-1), ФНО-α (NF-α). Исследователи показали, что ловастатин ингибирует активированную липополисахаридом продукцию нуклеарного фактора (NF-κB) мезангиальными клетками человека. Эффект ингибирования ухудшался при повышении концентрации в культурной среде мевалоната и фарнезилпирофосфата — промежуточных продуктов биосинтеза холестерина. Очевидно, что ловастатин, ингибируя синтез ХС на уровне превращения ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, понижает концентрацию вышеназванных веществ, предотвращая пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими цитокинов [46]. Полученные данные представляют исключительный интерес, так как получены на культуре мезангиальных клеток человека, а не экспериментальных животных, они позволяют осознанно подойти к назначению ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у больных с гломерулонефритом, причем протекающим не только с нефротическим синдромом.

Подводя итог сказанному, следует подчеркнуть, что в настоящее время идет накопление научного материала о влиянии гиполипидемической терапии на последствия нефротической ГЛП у человека. При отсутствии длительных проспективных исследований трудно однозначно высказаться о необходимости ее проведения у каждого больного. По-видимому, следует придерживаться той точки зрения, согласно которой данная терапия должна проводиться у больных с выраженной ГЛП и прогрессирующим течением заболевания [33, 35, 36].

УРЕМИЧЕСКАЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Современные методы терапии ХПН, осуществляемые с помощью технически совершенной аппаратуры, расширение арсенала фармаколо-

гических препаратов, позволяющее вовремя предупредить или корригировать осложнения в ходе лечения и наблюдения за больным, свели к минимуму смертность на диализе, обусловленную техническими погрешностями или инфекционными заболеваниями. Проблемой номер один в настоящее время становятся метаболические нарушения, касающиеся всех основных видов обмена веществ (белков, жиров и углеводов). Ситуация усугубляется и тем, что постоянно уменьшается перечень противопоказаний для начала терапии гемодиализом (прежде всего, это касается сахарного диабета, распространенного атеросклероза, амилоидоза) и растет средний возраст больных. Согласно статистическим данным Европейской Ассоциации диализа и трансплантации, доля больных 65 лет и старше, составлявшая в 1977 г. 9% от общего числа больных, получавших лечение гемодиализом в Европе, в 1982 г. достигла 17%, в 1987 г. — 25%, а в 1992 г. составила 38% [71]. Сегодня основной причиной смерти больных на гемодиализе становятся сердечно-сосудистые заболевания, доля которых составляет около 48% в общей структуре летальности [71, 96]. В подавляющем большинстве случаев в основе летальных сердечно-сосудистых осложнений лежит атеросклероз, развитие которого ускоряется на гемодиализе в несколько раз [11, 64, 65, 67].

С позиций экспериментальной кардиологии ХПН представляет собой удобную клиническую модель для изучения механизмов атерогенеза, так как при этом состоянии присутствуют в сочетании все основные факторы риска, ассоциирующиеся с ускоренным развитием атеросклероза. К ним, прежде всего, следует отнести нарушения липидного обмена, артериальную гипертензию, гиперинсулинемию и нарушение толерантности к глюкозе, гиперпаратиреоидизм, гипергомоцистеинемию [9, 11, 21, 53, 64, 68, 69]. С возрастом влияние перечисленных факторов приобретает большее значение [9].

Наиболее значимыми, а вероятнее всего и ведущими факторами атерогенеза, являются нарушения липидного обмена. Перечислим лишь основные особенности уремической ДЛП, обусловливающие ускорение развития атеросклероза. Изолированную гипертриглицеридемию (ГТГ) редко когда относят к факторам риска формирования атеросклероза [52], однако в сочетании с гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозе, как это наблюдается у больных с ХПН, она приобретает существенное значение [112]. Гипоальфахолестеринемия (снижение концентрации ЛВП), которая обнаруживается практически у 100% больных с ХПН, по данным длительных проспективных исследований, приводит к развитию атеросклероза, даже в отсутствие гиперхолестеринемии [1, 57, 93]. В плазме крови больных с уремией повышена концентрация липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), ремнантных частиц хиломикронов (ХМ) [21, 107], которые, катаболизируя через скавэнджер-рецепторы, обладают повышенной атерогенностью [1]. При ХПН нарушена белковая и липидная структура ЛНП [14], преобладают липопротеиды меньшего, чем в норме, размера [77]. Изменения в строении ЛНП при уремии приводят к нарушению их нормального взаимодействия с апо-В/Е-рецепторами клеток периферических тканей [51] и к усилению катаболизма липопротеидных частиц через скавэнджер-путь, что запускает процессы атерогенеза. ЛП(а) является независимым фактором риска атеросклеротического поражения коронарных и мозговых сосудов [1]. Концентрация этого липопротеида повышена у больных с ХПН вне зависимости от уровня липидов плазмы крови. Некоторые исследователи считают его ответственным за развитие атеросклероза у больных на гемодиализе с нормо- и гиполипопротеидемией [114].

ЛЕЧЕНИЕ УРЕМИЧЕСКОЙ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ

Учитывая сложный характер метаболических нарушений при ХПН, первоочередное значение имеют немедикаментозные методы лечения. В работах конца 70-х — начала 80-х годов было установлено, что диета с ограничением углеводов и повышенным содержанием полиненасыщенных жирных кислот способствует уменьшению выраженности ГТГ и сопровождается незначительным увеличением концентрации ЛВП [18, 90]. Однако обе указанные диеты потенциально опасны, особенно у больных, получающих лечение гемодиализом, которые часто страдают анорексией и при введении ограничений в диете быстро истощаются [100]. Трудновыполнимой оказывается диетотерапия и у больных, получающих лечение ПАПД, из-за больших количеств абсорбирующихся ежедневно из диализирующего раствора глюкозы (150—200 г/день) и значительных потерь альбумина через брюшину (7—14 г/день) [75]. Большинство авторов придерживаются мнения, что строгие ограничения в диете показаны больным на додиализном этапе течения ХПН. Основные рекомендации сводятся к назначению малобелковой диеты с добавлением кетоаминокислот и полиненасыщенных жирных кислот (содержащихся в жире морских рыб) [72, 94]. У больных на гемодиализе или перитонеальном диализе диету следует применять обоснованно, очень тщательно контролируя состояние питания па-

циентов, или вообще не использовать [100]. Другим немедикаментозным путем воздействия на липидный статус являются пищевые добавки в виде комплекса ω-3-полиненасыщенных (эйкозопентаеновая, докозапентаеновая) жирных кислот, дериватов рыбьего жира. Доказано, что их применение (рыбий жир 3—8 г/сут) сопровождается снижением уровня ХС, ТГ, увеличением содержания α-ХС и улучшением функции тромбоцитов [25, 40, 84, 92].

Положительный эффект оказывают продолжительные (в течение года) физические тренировки (бег трусцой, пешие прогулки, езда на велосипеде), которые у гемодиализных больных улучшают толерантность к глюкозе (на 18%), снижают уровень инсулина (на 52%), уменьшают концентрацию ТГ (на 32%) и способствуют увеличению α-ХС [48].

Из фармакологических препаратов наиболее изученной группой медикаментов являются фибраты. Исходя из механизма действия, фибраты можно считать препаратами выбора для больных с уремической ДЛП, так как они повышают активность ЛПЛ за счет снижения концентрации апо-С-III и увеличения отношения апо-С-II/ апо-С-III, что приводит к ускорению периферического катаболизма ЛОНП. Кроме того, медикаменты этой группы увеличивают захват ремнантных липопротеидных частиц печеночными клетками [16]. Так как метаболиты фибратов выводятся из организма почками, применение их может приводить к нежелательным побочным эффектам (рабдомиолиз), что и отмечалось исследованиями в конце 70-х годов, когда основным представителем группы фибратов был клофибрат [100]. С появлением последней генерации препаратов (гемфиброзил, безафибрат) открываются перспективы их использования при уремии. Лечение больных с ХПН на гемодиализе гемфиброзилом (300 мг 2 раза в день) [19, 31] или безафибратом (200 мг 3 раза в неделю) [79] сопровождалось положительными сдвигами в состоянии липидного обмена: уменьшалась концентрация ТГ плазмы крови и ТГ-ЛОНП, снижался уровень ЛППП, увеличивалось содержание ХС-ЛВП. Применение препаратов в указанных дозировках не сопровождалось развитием побочных эффектов. У тех больных, у которых, наряду с гипертриглицеридемией, отмечается повышение ХС плазмы крови и ХС-ЛНП, эффективно применение ловастатина и симвастатина [100].

Однако в силу отсутствия длительных проспективных исследований в настоящее время трудно высказаться однозначно в пользу гиполипидемической терапии у больных с ХПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз .– СПб.: Питер Пресс, 1995.—304 с.

2. Лякишев А.А., Покровский С.Н., Сусеков А.В. Липопротеин (а) как фактор риска развития атеросклероза // Кардиология.—1991.— № 2.—С. 71—75.

3. Неверов Н.И., Иванов А.А., Северина Э.С. и др. Морфологические аспекты нефротической гиперлипидемии // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 6.—С. 33—37.

4. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Демьянович Е.Ю., Ракитянская И.А. Участие гиперлипопротеидемии в прогрессировании склеротических процессов при гломерулонефрите // 3-я конф. нефрологов Северо-Запада РСФСР (Новгород, 17—18 октября 1991 г.).—С. 218.

5. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Ракитянская И.А., Травкина Е.С. Гиперлипопротеидемия как фактор прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 11.—С. 45—48.

6. Aguilar-Salinas C.A., Barrett P.H., Kelber J. et al. Physiologic mechanisms of action of lovastatin in nephrotic syndrome // J. Lipid Res.—1995.—Vol. 36, № 1.—P. 188—199.

7. Alexander J.H., Schaepel G.J., Edwards K.D.G. Increased incidence of coronary heart disease associated with combined elevation of serum triglyceride concentration in nephrotic syndrome in man // Med. J. Austr.—1974.—Vol. 2, № 4.—P. 119—122.

8. Avram M.M. Low-density lipoprotein immunofluorescence at site of renal injury in glomerulosclerosis: a potential pathogenetic role for lipids in renal disease // Amer. J. Kidney Dis.—1993.—Vol. 22, № 1.—P. 69—71.

9. Bergesio F., Ciuti R., Salvadori M. et al. Are lipid abnormalities reliable cardiovascular risk factors in dialysis patients? // Int. J. Artif. Organs.—1989.—Vol. 12, № 11.—P. 677—682.

10. Berlyne G.M., Mallick N.P. Ischaemic heart disease: A complication of nephrotic syndrome // Lancet.—1979.—Vol. 2, № 7617.—P. 399—400.

11. Bonomini V., Felleti C., Scolori M.P. et al. Atherosclerosis in uremia: a longitudinal study // Amer. J. Clin. Nutr.—1980.—Vol. 33, № 7.—P. 1493—1500.

12. Bridgman J.F., Rosen S.M., Throp J.M. Complication during clofibrate treatment of nephrotic syndrome hyperlipoproteinemia // Lancet.—1972.—Vol. 2, № 7776.—P. 506—509.

13. Caida E., Rohzbach R., Batsford S.R., Vogt A. Die Klarfunktion des glomerularen Mesangium // Zbl. allg. Path. path. Anat.—1989.— Vol. 135, № 4.—P. 375.

14. Camejo G., Riera G., Lee M., Lopez F. Lipoprotein structural abnormalities in chronic renal failure with and without hemodialysis // Biomed. Biochim. Acta.—1988. — Vol. 47, № 3.—P. 239—245.

15. Cameron J.S., Wass V., Jarrett R.J., Chilvers C. Nephrotic syndrome and cardiovascular disease // Lancet.—1979.—Vol. 2, № 8150.—P. 1017—1017.

16. Capurso A. Drugs affecting triglycerides // Cardiology.—1991.—Vol. 78, № 3.—P. 218—225.

17. Caterina R.D., Caprioli R., Glannessi D. et al. n-3 fatty acids in human chronic glomerular disease: Abstr.27th Annu.Sei. Meet. ESCI, Heidelberg, 1993 // Eur. J. Clin. Invest.—1993.—Vol. 23, Suppl. 1.—P. 47.

18. Cattran D.C., Steiner G., Fenton S.S.A., Ampil M. Dialysis hyperlipidemia: response to dietary manipulations // Clin. Nephrol.—1980.—Vol. 13, № 4.—P. 177—182.

19. Chan M.K. Gemfibrozil improves abnormalities of lipid metabolism in patients on continuous ambulatory peritoneal dial-

ysis: the role of postheparin lipases in the metabolism of high-density lipoprotein subfractions // Metabolism.—1989.—Vol. 38, № 10.—P. 939—945.

20. Chan P.C.K., Robinson Y.D., Yeung W.C. et al. Lavastatin in glomerulonephritis patients with hyperlipidaemia and heavy proteinuria // Nephrol. Dial. Transplant.—1992.—Vol. 7, № 2.—P. 93—99.

21. Cheung A.K., Wu L.L., Kabitz C., Leypoldt J.K. Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients // Amer. J. Kidney Dis.—1993.—Vol. 22.—P. 271.

22. Cupisti A., Ghiggeri G.M., Morelli E., Barsotti G. Fatty acids serum levels in nephrotic patients on a pure vegetarian diet // Nephron.— 1992.—Vol. 60, № 1.—P. 376—377.

23. Curry R.Ch., Roberts W.C. Status of the coronary arteries in the nephrotic syndrome. Analysis of 20 necropsy patients aged 15 to 35 years to determine if coronary atherosclerosis accelerated // Amer. J. Med.—1977.—Vol. 25, № 10.—P. 1143—1149.

24. D'Amigo G., Gentile M.G. Influence of diet on lipid abnormalities in human renal disease // Amer. J. Kidney Dis.—1993.—Vol. 22, № 1.—P. 151—157.

25. De Fijter C.W., Popp-Snijers C., Oe L.P. et al. Does additional treatment with fish oil mitigate the side effects of recombinant human erythropoietin in dialysis patients // Haematologia.—1995.—Vol. 80, № 4.—P. 332—334.

26. Diamond J.R., Karnovsky M.J. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation // Kidney Int.—1987. — Vol. 32, № 5.—P. 671—678.

27. O'Donnell M.P., Kasiske B.L., Kim Y. et al. Lovastatin inhibits proliferation of rat mesangial cells // J.Clin.Invest.—19936.—Vol. 91.—P. 83—87.

28. Dubois D., Chanson P., Timsit J. et al. Remission of proteinuria following correction of hyperlipidemia in NIDDM patients with nondiabetic glomerulopathy // Diabets Care.—1994.—Vol. 17, № 8.—P. 906—908.

29. Edwards K.D.G. Drugs affecting kidney function and metabolism // Progr. Biochem. Pharmacol.—1972.—Vol. 7.—P. 370—426.

30. Eisalo A., Manninen V., Malkonen M., Kuhlback B. Hypolipidemic action of gemfibrozil in adult nephrotics // Proc. roy. Soc. Med.—1976.—Vol. 69, Suppl. 2.—P. 47—48.

31. Elisaf M., Dardamanis M.A., Papagalanis N.D., Siamopoulos K.C. Lipid abnormalities in chronic uremic response to treatment with gemfibrozil // Scand. J. Urol. Nephrol.—1993.—Vol. 27, № 1.—P. 101—108.

32. Freundlich M., Bourgoignic J., Zilleruelo G. Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome // J. Pediatr.—1986.—Vol. 108, № 3.—P. 383—387.

33. Geiger H. Ist die Hyperlipidamie ein Progressionsfaktor der Niereninsuffizienz? // Z. Kardiol.—1993.—Vol. 82, Suppl. 4.—P. 35—38.

34. Gentile M.G., Fellin G., Cofano F. et al. Treatment of proteinuric patients with a vegetarian soy diet and fish oil // Clin. Nephrol.—1993.—Vol. 40, № 6.—P. 315—320.

35. Glassock R.J. Syndromes of glomerular disease // Textbook of Nephrology / Ed. by S.G.Massry, R.J.Glassock. 3rd ed.— Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.—Vol. 1, Ch. 41.—P. 681—764.

36. Glassock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. Primary glomerular disease // The Kidney / Ed. by B.M.Brenner, F.C.Rector. 5th ed.—1996.—P. 1392—1497.

37. Goldstein D.J., Wheeler D.C., Sandstrom D.J. et al. Fish oil ameliorates renal injury and hyperlipidemia in the Milan normotensive rat model of focal glomerulosclerosis // J. Amer. Soc. Nephrol.—1995.—Vol. 6, № 5.—P. 1468—1475.

38. Gordon T., Castelli W., Hjortland M. et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. // Amer. J. Med.—1977.—Vol. 62, № 5.—P. 707—714.

39. Gordon T., Kannel W.B., Cattelli W.B., Dawber T.R. Lipoproteins: Cardiovascular disease and death: The Framingham study // Arch. Intern. Med.—1981.—Vol. 141, № 12.—P. 1128—1131.

40. Goren A., Stankiewicz H., Goldstein R., Drukker A. Fish oil treatment of hyperlipidemia in children and adolescents receiving renal replacement therapy // Pediatrics.—1991.—Vol. 88, № 2.—P. 265—268.

41. Grandalino G., Biswas P., Choudhurry G.G., Abboud H.E. Simvastatin inhibits PDGF-induced DNA synthesis in human glomerular mesangial cells // Kidney Int.—1993.—Vol. 44, № 3.—P. 503—508.

42. Grond J., Weening J.J., Elema J.D. Glomerular sclerosis in nephrotic rats. Comparison of the long-term effects of adriamycin and aminonucleoside // Lab. Invest.—1984.—Vol. 51, № 3.—P. 277—285.

43. Gröne E.F., Abboud H.E., Hohne M. et al. Actions of lipoproteins in cultured human mesangial cells: Modulation by mitogenic vasoconstrictors // Amer. J. Physiol.—1992.—Vol. 263, № 4.—P. F686—F696.

44. Groggel G.G., Cheung A.K., Ellis-Benigni K., Wilson D. Treatment of nephrotic hyperlipoproteinemia with gemfibrozil // Kidney Int.—1989.— Vol. 36, № 2.—P. 266—271.

45. Grundy S.M. Management of hyperlipidemia of kidney disease // Kidney Int.—1990.—Vol. 37.—P. 847—853.

46. Guijarro C., Kim Y., Schoonover C.M. et al. Lovastatin inhibits lipopolysaccharide-induced NF-kB activation in human mesangial cells // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996.—Vol. 11, № 6.—P. 990—996.

47. Harris K.P.G., Purkerson M.L., Yates Y., Klahr S. Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome // Amer. J. Kidney Dis.—1990.—Vol. 25, № 1.—P. 16—23.

48. Harter H.R., Golberg A.P. Endurance exercise training: an effective therapeutic modality for hemodialysis patients // Med. Clin. N. Amer.—1985.—Vol. 69.—P. 159—175.

49. Hirano T., Morohoshi T. Treatment of hyperlipidemia with probucal supresses the development of focal and segmental glomerulosclerosis in chronic aminonucleoside nephrosis // Nephron.—1992.—Vol. 60, № 4.—P. 443—447.

50. Hopper J., Ryan P., Lee J.C., Rosenau W. Lipoid nephrosis in 31 adult patients: Renal biopsy study by light electron and fluorescence microscopy with experience in treatment // Medicine.—1970.—Vol. 49, № 4.—P. 321—341.

51. Horkko S. Metabolism of low-density lipoprotein in patients with chronic renal failure // Acta Univ. Ouluen.D.—1994a.—Vol. 289, № 289.—P. 1—79.

52. Hully S.B., Rosenman R.H., Bawol R.D., Brodd R.J. Epidemiology as a guide to clinical decision: The association between triglyceride and coronary artery disease // New Engl. J. Med.—1980.—Vol. 302, № 25.—P. 1383—1389.

53. Hultberg B., Andersson A., Sterner G. Plasma homocysteine renal failure // Clin. Nephrol.—1993.—Vol. 40, № 4.—P. 230—235.

54. Ito Y., Yamashita W., Barcelli U. et al. Fish oil has beneficial effects on serum lipids creatinine in nephrotic rats // Kidney Int.—1987.—Vol. 31.—P. 386.

55. Iverius P.H. The interaction between human plasma lipoproteins and connective tissue glycosaminoglycans // J. Biol. Chem.—1972.—Vol. 247.—P. 2607—2613.

56. Joles J.A., van Tol A., Jansen E.H.J.M. et al. Plasma lipoproteins and renal apolipoproteins in rats with chronic adriamycin nephrosis // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8, № 9.—P. 831—838.

57. Kannel W.B. CHD risk factors: A Framingham study update // Hosp. Pract.—1990.—Vol. 25.—P. 93—104.

58. Kanterewiez E., Sanmarti R., Riba J. et al Bezafibrate induced rhabdomyolysis // Ann. Rheum. Dis.—1992.—Vol. 51, № 4.—P. 536—538.

59. Karadi I., Romics L., Palos G. et al. Lp(a) lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin // Clin. Chem.—1989.—Vol. 35, № 11.—P. 2121—2123.

60. Kasiske B.L., Velosa J.A., Halstenson S.E. et al. The effects of lovastatin in hyperlipidemia patients with the nephrotic syndrome // Amer. J. Kidney Dis.—1990в.—Vol. 25, № 1.—P. 8—15.

61. Keane W.F., Kasiske B.L., O'Donnell M.P. Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis // Amer. J. Nephrol.—1988.—Vol. 8.—P. 261—271

62. Keane W.F., Peter J.V.St., Kasiske B.L. Is the aggressive management of hyperlipidemia in nephrotic syndrome mandatory? // Kidney Int.—1992.—Vol. 42, Suppl. 38.—P. 134—141.

63. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa J. The progression of renal disease // New Engl. J. Med.—1988.—Vol. 318, № 25.—P. 1657—1665.

64. Lazarus J.M., Denker B.M., Owen W.F. Hemodialysis / The Kidney Ed. by B.M.Brenner, 5th ed.— Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1996. —Vol. 2.—P. 2424—2506.

65. Lindner A., Charra B., Sherrard D.J., Scribner B.H. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis // New Engl. J. Med. — 1974.— Vol. 290, № 13.—P. 697—701.

66. Lippel K., Tyroler H.A., Eder H. et al. Relationship of hypertriglyceridemia to atherosclerosis // Atherosclerosis.—1981.—Vol. 1, № 6.—P. 406—417.

67. Lowrie E.G., Lazarus J.M., Hampers C.L., Merril J.P. Cardiovascular disease in dialysis patients // New Engl. J. Med.—1974.—Vol. 290, № 13.—P. 737—738.

68. Ma K.W., Greene E.L., Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations // Amer. J. Kidney Dis.—1992.—Vol. 19, № 6.—P. 505—513.

69. Makoff R., Dwyer J., Rocco M.V. Folic acid, pyridoxine, cobalamin and homocysteine and their relationship to cardiovascular disease in end-stage renal disease // J. Renal. Nutr.—1996.—Vol. 6, № 11.—P. 2—11.

70. Mallick N.P., Short C.D. The nephrotic syndrome and ischemic heart disease // Nephron.—1981.—Vol. 27, № 2.—P. 54—57.

71. Man N.K., Zingroff J., Jungers P. Long-term hemodialysis // 1995 Kluwer Academic Publishers. The Netherlands.—P. 128.

72. Mashio G., Oldrizzi L., Rugio C. et al. Effect of dietary manipulation on the lipid abnormalities in patients with chronic renal failure // Kidney Int.—1991.—Vol. 31, Suppl. 5.—P. 70—72.

73. Massy Z.A., Guijarro C., Kasiske B.L. Plasma mevalonate and its importance in nephrology // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, № 12.—P. 1716—1718.

74. Moorhead J.F., Chan M.K., El-Nahas M., Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease // Lancet.—1982.—Vol. 2, № 8311.—P. 1309—1311.

75. Morrisson G. Metabolic effects of continuous ambulatory peritoneal dialysis // Ann. Rev. Med.—1989.—Vol. 40.—P. 163—172.

76. Olbricht C.J., Koch K.M. Persistent nephrotic syndrome, high cholesterol and mortality // Nephron.—1994.—Vol. 66, № 3.—P. 358—359.

77. O'Neal D., Lee P., Murphy B., Best J. Low-density lipoprotein particle size distribution in end-stage renal disease treated with hemodialysis or peritoneal dialysis // Amer. J. Kidney Dis.—1996.—Vol. 27, № 1.—P. 84—91.

78. Ordonez J.D., Hiatt R.A., Killebrew E.L., Fireman B.H. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome // Kidney Int.—1993.—Vol. 44, № 3.—P. 638—642.

79. Pelegri A., Romero R., Senti M. et al. Effect of bezafibrate on lipoprotein(a) and triglyceride-rich lipoproteins, including intermediate-density lipoproteins, in patients with chronic renal failure receiving haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant.—1992.—Vol. 7, № 7.—P. 623—626.

80. Pettersson E.E., Rekola S., Berlund L. et al. Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids: prospective, double-blind, randomized study // Clin. Nephrol.—1994.—Vol. 41, № 4.—P. 183—190.

81. Rabelink A.J., Hene R.J., Erkelens D.W. et al. Effects of simvastatin and cholestyramine on lipoprotein profile in hyperlipidemia of nephrotic syndrome // Lancet.—1988.—Vol. 2, № 8624.—P. 1335—1338.

82. Radhakrishnan J., Appel A.S., Valeri A., Appel G.B. The nephrotic syndrome lipids, and risk factors for cardiovascular disease. // Amer. J. Kidney Dis.—1993.—Vol. 22, № 1.—P. 135—142.

83. Ravnskov U. Hypercholesterolemia does not cause coronary heart disease: evidence from the nephrotic syndrome // Nephron.—1994.—Vol. 66, № 3.—P. 356—357.

84. Rylance P.B., Gordge M.P., Saynor R. Fish oil modifies lipids and reduces platelet aggregability in haemodialysis patients // Nephron.—1986.—Vol. 43.—P. 196—202.

85. Sakemi T., Baba N. Effects of antihypertensive drugs on the progress of renal failure in hyperlipidemic Imai rats // Nephron.—1993a.—Vol. 63, № 3.—P. 323—329.

86. Sakemi T., Baba N. Effects of an angiotensin II receptor antagonist on the progression of renal failure in hyperlipidemic Imai rats // Nephron.—1993б.—Vol. 65, № 3.—P. 426—432.

87. Sakemi T., Baba N., Yohikawa Y. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates receptor antagonist hypercholesterolemia and glomerular injury hyperlipidemic Imai rats // Nephron.—1992.—Vol. 62, № 3.—P. 315—321.

88. Saku K., Sata T., Naito S. et al. Apolipoproteins in human biopsied nephrotic kidneys // Int. Urol. and Nephrol.—1988.—Vol. 20.—P. 429—438.

89. Sandkamp M., Funke H., Schulte H. et al. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age // Clin. Chem.—1990.—Vol. 36, № 1.—P. 20—23.

90. Sanfelippo M.L., Swenson R.S., Reaven G.M. Reduction of plasma triglycerides by diet in subjects with chronic renal failure // Kidney Int. —1977.—Vol. 11.—P. 54—61.

91. Schmidt-Gayk H., Schmitt W., Grawunder C. et al. 25-Hydroxyvitamin D levels in nephrotic syndrome // Lancet. — 1977. — Vol. 2, № 8029.—P. 105—108.

92. Schmitt Y., Schneider H. Die Einflusse hoch ungesattigter Fettsauren auf parameter des Lipoproteinstoffwechsels und der Rheologie bei Verabreichung an patienten unter chronicsher Hamodialyse-behanlung // Zeitschrift fur Ernahrungswissenschaft.—1993б.—Vol. 32, № 3.—P. 209—218.

93. Study Group of the European Atherosclerosis society Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the Eropean Atherosclerosis society // Europ. Heart. J.—1987.—Vol. 8, № 1.—P. 77—78.

94. Teplan V., Schuck O., Nadvornikova H. u. a. Stoffwechselverhalten bei patient mit chronischer Niereninsuffizienz unter diatetischer Langzeittherapieund substitution mit Ketoanalogen essentieler Aminosauren // Z. Urol.und Nephrol.—1990.—Bd. 83, № 2.—S. 89—96.

95. Tolwalkar R.T., Kotchen T.A. Inhibition of renin by plasma linoleic acid // Amer. J. Med. Sci.—1988.—Vol. 296, № 3.—P. 192—197.

96. Tsakiris D., Simpson H.K.L., Jones E. et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995: rare disease in renal replacement therapy (RRT) in the EDTA registry // Abstracts XXXIIIrd Congress of the European Renal Association European dialysis and Transplant Association. June 18—21, 1996.—Amsterdam, The Netherlands.—P. 1—2.

97. Valeri A., Telfand J., Blum C., Appel J. Treatment of the hyperlipidemia of the nephrotic syndrome: A controlled trial // Amer. J. Kidney Dis.—1986.—Vol. 8, № 3.—P. 388—396.

98. van Gooz H., van der Horst M.L.C., Admosoerodjo J. et al. Apolipoproteins in experimental nephrotic syndrome // Kidney Int.—1992.—Vol. 42, № 5.—P. 1284—1285.

99. Vosnides G. Hyperlipemia in renal disease // Med. J. Austr.—1974.—Vol. 2, № 23.—P. 855.

100. Wanner C., Frammherz K., Horl W.H. Hyperproteinemia in chronic renal failure: pathophysiological and therapeutic aspects // Cardiology.—1991.—Vol. 42, № 78.—P. 202—217.

101. Warwick G.L., Packard C.J. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8, № 5.—P. 385—396.

102. Washio M., Nanishi F., Okuda S. et al. Alpha tocopherol improves focal glomerulosclerosis in rats with adriamycin-induced progressive renal failure // Nephron.—1994.—Vol. 68, № 3.—P. 347—352.

103. Wass V., Cameron J.S. Cardiovacular disease and the nephrotic syndrome: The other side of the coin // Nephron.—1981.—Vol. 27, № 2.—P. 58—61.

104. Wass V.J., Chilvers C., Jarret R.J., Cameron J.S. Does the nephrotic syndrome increase the risk of cardiovascular disease? // Lancet.—1979.— Vol. 11, № 8144.—P. 664—667.

105. Wasserman J., Santiago A., Rifici V. Interactions of low density lipoprotein with rat mesangial cells // Kidney Int.—1989.—Vol. 35, № 5.—P. 1168—1174.

106. Watanabe Y., Ozaki I., Yoshida F. et al. A case of nephrotic syndrome with glomerular lipoprotein deposition with capillary ballooning and mesangiolysis // Nephron.—1989.—Vol. 51, № 2.—P. 265—270.

107. Weintraub M., Burstein A., Rasin T. et al. Severe defect in clearing postprandial chylomicron remnants in dialysis patients // Kidney Int.—1992.—Vol. 42, № 5.—P. 1247—1252.

108. Whayne T., Alampovic P., Carry M. et al. Plasma apolipoprotein B and VLDL-, LDL- and HDL-cholesterol as risk factors in the development of coronary artery disease in male patients examined by angiography // Atherosclerosis.—1981.—Vol. 39, № 3.—P. 411—424.

109. Wheeler D.C. Lipids (what is the evidence for their role in progressive renal disease? // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 1.—P. 14—16.

110. Wheeler D.C., Fernando R.L., Gillett M.P.T. et al. Characterisation of the binding of low-density lipoproteins to cultured rat mesangial cells // Nephrol. Dial. Transplant.—1991.—Vol. 6, № 10.—P. 701—708.

111. Wheeler D.C., Varghese Z., Moorhead J.F. Hyperlipidemia in nephrotic syndrome // Amer. J. Nephrol.—1989.—Vol. 9, Suppl. 1.—P. 78—84.

112. Yamamoto A., Yamamura T.,Kawaguchi A. et al. Triglyceride and glucose intolerance as a risk factor for coronary heart disease // Cardiology.—1991.—Vol. 78, № 3.—P. 185—193.

113. Yamasaki K., Yoshikawa Y. Effect of lipid-lowering agent or a high-cholesterol diet on focal glomerulosclerosis in hyperlipidemic rats // Lab. Anim. Sci.—1995.—Vol. 45, № 1.—P. 54—58.

114. Yang W.S., Kim S.B., Min W.K. et al. Atherogenic lipid profile and lipoprotein(a) in relation to serum albumin in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 9.—P. 1668—1671.

115. Yashiro M., Muso E., Shio H., Sasayama S. Amelioration of hypercholesterolemia by HMG-CoA reductase inhibitor (Pravastatin) improved platelet hyperaggregability in nephrotic patients // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, № 12.—P. 1842—1843.

116. Yoshimura A., Inui K., Uda S. et al. HMG-GA reductase inhibitor supresses initial macrophage infiltration and PDGF-induced mesangial cell proliferative nephritis in vivo // J. Amer. Soc. Nephrol.—1994.—Vol. 5.—P. 789 [Abstr.].

Поступила в редакцию 19.06.98 г.