

© А. В. Смирнов, 1998
УДК 616.61-008.6:616.153.9-07

А. В. Смирнов

НЕФРОТИЧЕСКАЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ

A. V. Smirnov

NEPHROTIC DYSLIPOPROTEIDEMIA

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

Ключевые слова: нефротический синдром, липопротеиды, гиперлипидемия, гиперлипидпротеидемия.

Key words: nephrotic syndrome, lipoproteids, hyperlipidemia, hyperlipoproteidemia.

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром (НС) как симптомокомплекс клинических и биохимических признаков неотъемлемо связан с нарушениями липидного обмена. Однако, несмотря на терминологическую связь между понятиями гиперлипидемии и НС, в литературе отсутствует четкое представление о частоте обнаружения нарушений липидного метаболизма при данном патологическом состоянии. Объясняется это рядом причин. Во-первых, действительно, у некоторых пациентов, несмотря на выраженную протеинурию и гипоальбуминемию, показатели липидного обмена остаются в норме [98]. Как правило, в данном случае речь идет о больных, у которых резко снижены резервные возможности печени к увеличению синтеза липопротеидов (пожилой возраст, тяжелая сопутствующая патология, дисциркуляторные расстройства, системные заболевания). Во-вторых, определенное значение имеют базовые критерии для характеристики самой гиперлипидемии. Так, из 45 больных гломерулонефритом с протеинурией более 3 г/сут уровень холестерина (ХС) плазмы крови превышал 6,5 ммоль/л в 89%, а 7,8 ммоль/л — в 76% случаев. У $2/3$ пациентов отмечалась гипертриглицеридемия (ГТГ) (более 2 ммоль/л), но только у пяти человек она была выраженной (более 6,5 ммоль/л) [95]. Аналогичные данные приводят И. Е. Тареева и соавт. [15], которые находили гиперхолестеринемию (ГХС) только у 87% больных с НС, не связанным с системными заболеваниями [15]. В-третьих, частота выявления гиперлипидемии уменьшается при учете возраста и пола больных [20, 92]. И наконец, имеет значение отсутствие общепринятой классификации НС, который может отмечаться в дебюте гломерулонефрита и

при его обострении, наблюдаться в терминальной стадии болезни [7, 9], носить персистирующий или рецидивирующий характер [9]. Естественно, что при всех перечисленных клинических вариантах НС трудно ожидать единых метаболических сдвигов.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО И ЛИПОПРОТЕИДНОГО СОСТАВОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В самом начале формирования НС наблюдается изолированная ГХС [10, 12, 21]. По мере прогрессирования НС повышается уровень триглицеридов (ТГ) и фосфолипидов (ФЛ) [4, 10, 12, 22, 41, 56, 95, 97]. ГХС и ГТГ определенным образом связаны с тяжестью течения процесса, оцениваемой по степени гипоальбуминемии. При обследовании двух групп больных с НС — с уровнем альбумина сыворотки крови выше и ниже 25 г/л — найдено достоверное ($p < 0,001$) различие в содержании ХС: соответственно $10,1 \pm 0,75$ и $14,8 \pm 1,28$ ммоль/л [5]. ГТГ особенно выражена в тех случаях, когда концентрация сывороточного альбумина становится менее 10 г/л, при этом иногда появляется феномен лактесценции (молочный вид сыворотки) [22].

Нефротическая гиперлипидемия отражает качественные и количественные изменения, которые происходят с основными классами липопротеидов (ЛП).

Фенотипирование сывороток крови больных с НС свидетельствует о различной частоте встречаемости отдельных типов гиперлипидпротеидемии (ГЛП) (таблица).

НС более свойственны ГЛП IIa, IIb, IV типов, а также V тип, рассматриваемый некото-

рыми авторами как крайний вариант IV [40], реже встречается III и практически никогда I тип ГЛП. Морфологическая форма гломерулонефрита не оказывает влияния на частоту выявления того или иного типа ГЛП [11, 72]. Формирование разнообразных типов нефротической ГЛП отчасти может объясняться существованием определенного параллелизма между тяжестью течения НС и содержанием ЛП различных классов. Было показано, что при легком течении НС в плазме крови повышалась концентрация ЛП низкой плотности (ЛНП), а по мере утяжеления заболевания, особенно в тех случаях, когда уровень альбумина падал до 6 г/л и ниже, увеличивалось содержание ЛП очень низкой плотности (ЛОНП) и иногда обнаруживались хиломикроны (ХМ) [22]. Ремиссия НС сопровождалась обратной динамикой фракций ЛП. Интерпретация этих данных с учетом современной классификации ГЛП означает, что IIa и IIb типы свойственны более легкому, а IV и V типы ГЛП — более тяжелому течению НС [5, 11].

Весьма противоречивы сведения литературы о содержании ЛП высокой плотности (ЛВП) в плазме крови больных с НС. Сообщают, что концентрация ЛВП или ХС в составе ЛВП (ХС-ЛВП или α -холестерин), который является оценочным показателем ЛВП, может быть повышенной [46, 74], нормальной [24, 48, 69, 75] или сниженной [36, 37, 49, 86], при этом уровень субфракции ЛВП₂ уменьшен, а содержание ЛВП₃ находится в нормальных пределах [84]. Однако во многих указанных выше исследованиях, как было отмечено А. Valeri и соавт. [92], не проводилось строгого отбора контрольной группы по возрастному и половому составу [92]. С учетом этих двух факторов уровень ХС-ЛВП в группе 20 взрослых пациентов с НС оказался в норме или был понижен [20]. Имеются данные, что ЛВП, характеризующиеся меньшим размером частиц по сравнению с другими ЛП, при выраженной протеинурии могут теряться с мочой [34, 52, 64, 83, 84]. В экспериментальных исследованиях было показано, что ЛВП путем эндоцитоза поступают в клетки проксимальных канальцев нефрона, где подвергаются частичному протеолизу в лизосомах, а образующиеся метаболиты поступают в мочу [78]. Между уровнем α -ХС в сыворотке крови и величиной суточной протеинурии выявляется отрицательная корреляционная зависимость [13]. Некоторые авторы показали, что успешное лечение больных с НС преднизолоном, приводившее к уменьшению гипоальбуминемии и протеинурии, сопровождалось увеличением уровня ХС-ЛВП [6]. Вероятно, в тех случаях, когда несмотря на большую потерю белка с мо-

Типы нефротической гиперлипотеидемии

Литературный источник	Общее число больных с НС	Типы ГЛП (число больных)					
		I	IIa	IIb	III	IV	V
S. R. Newmark и соавт. [72]	96	—	30	27	2	7	30
Св. Разбойников и соавт. [8]	87	—	31	39	—	17	—
Т. В. Бугрий [1]	33	—	5	13	—	15	—
А. В. Смирнов, А. Д. Кожевников [12]	57	—	16	26	—	15	—

чей уровень ХС-ЛВП остается нормальным или даже увеличивается, речь может идти о возросшей продукции ЛВП в печени.

Противоречивость данных литературы о содержании α -ХС в сыворотке крови больных с НС, возможно, также объясняется тем, что были обследованы неоднотипные контингенты больных. Это косвенно подтверждается исследованиями В. Н. Титова и соавт., которые установили зависимость между степенью снижения α -холестерина и выраженностью ГТГ при НС [17]. Об этом же говорят данные о нормальном уровне α -ХС при нефротической ГЛП IIa типа и гипоальфахолестеринемии при ГЛП IIb и особенно IV типов [10, 12], когда имеется высокая концентрация ТГ плазмы крови. На основании данных литературы, складывается впечатление, что концентрация α -ХС в плазме крови зависит от тяжести течения НС: чем выше концентрация ТГ, тем вероятнее формирование IIb и IV типа ГЛП и развитие гипоальфахолестеринемии.

Существенные изменения претерпевает и липидный состав низкоплотных ЛП. Увеличение концентрации ХС в составе ЛНП, в среднем, отмечается у 55–81% больных, а его содержание в ЛОНП повышено в 30–60% случаев [20, 36, 48, 93, 103]. Выявляется корреляция липидного состава низкоплотных ЛП (ХС, ТГ, ФЛ) с тяжестью течения НС, оцениваемой по степени гипоальбуминемии [20, 37, 48, 95]. Имеются данные о перераспределении ХС между основными классами низкоплотных липопротеидов при НС. В исследованиях В. Н. Титова и соавт. было обнаружено, что у больных с НС ХС-ЛОНП составляет $25,4 \pm 2\%$ от общего его содержания в плазме крови, в то время как у здоровых на долю ХС в ЛОНП приходится только $7,5 \pm 0,9\%$ [16]. Возможно с этим фактом связана гиперхолестеринемия у больных с IV типом нефротической ГЛП, когда в плазме крови преимущественно повышено содержание ЛОНП [12]. Концентрация ТГ и ФЛ увеличивается во всех классах липопротеидов, но про-

центное соотношение их сохраняется приблизительно таким же, как в норме [36, 37, 94, 95, 99].

В метаболизме ЛП при НС большую роль играют белки, входящие в их состав.

На сегодняшний день идентифицированы более 10 апо-протеинов, у 8 из которых определена структура и изучена функция. Для каждого класса ЛП характерен специфический набор апопротеинов. Апопротеины выполняют не только структурную функцию, но и непосредственно участвуют в процессах катаболизма ЛП-частиц. Например, апо-А-I и апо-С-I активируют фермент лецитинхолестеринацилтрансферазу (ЛХАТ), который участвует в реакции эстерификации ХС на поверхности ЛВП, увеличивая тем самым их ХС-акцепторные свойства. Апо-С-II активирует, а апо-С-III ингибирует активность липопротеидлипазы (ЛПЛ) — фермента, принимающего участие в катаболизме ХМ и ЛОНП. Апопротеин В (апо-В-100) и апо-Е участвуют в образовании связи со специфическими рецепторами (В/Е-рецепторы), расположенными на поверхности клеток паренхиматозного и соединительнотканного типа. С помощью В/Е-рецепторов осуществляется катаболизм апо-В- и апо-Е-содержащих липопротеидов (ЛНП, ЛППП, ЛВП₂) [2].

Литературные сведения о содержании апопротеинов у больных с НС крайне малочисленны. В плазме крови, как правило, повышен уровень апо-В и всех трех представителей апо-С (I, II и III), но отношение апо-С-II/апо-С-III при этом не меняется, отмечаются высокие концентрации апо-А-II и апо-Е [52, 75, 94, 97] и нормальный уровень апо-А-I [36]. Очевидно, что высокая концентрация апопротеинов в плазме крови больных с НС может быть связана либо с увеличением общего числа частиц ЛП, либо с количественными изменениями в их белковом составе. Так, концентрация апо-В в составе ЛНП и ЛОНП заметно повышена [69, 70, 94], а уровень апо-С-II, несмотря на высокое его содержание в плазме крови, в составе ЛОНП снижен [24, 52]. Некоторые исследователи сообщают о высоком содержании апо-А-I в ЛОНП и о нормальном процентном соотношении апопротеинов-А в ЛВП (ЛВП₂ и ЛВП₃) [24]. В одной из работ приводятся данные о низком уровне общего апо-А в плазме крови больных с НС, что сочеталось с высокими значениями экскреции ЛВП с мочой [70]. Ремиссия НС сопровождается, как правило, нормализацией всех параметров липидного обмена, включая уровень апопротеинов [38, 70, 75, 94], однако у некоторых пациентов дислипидемия (ДЛП) продолжает персистировать [38, 103].

В последние годы появились данные о том, что у больных с НС, наряду с высокой концентрацией ЛОНП и ЛНП, отмечается увеличение содержания в плазме крови специфического липопротеида ЛП(а) [36, 50, 51, 85, 89, 94].

ЛП(а) — своеобразный плазменный ЛП, обогащенный ХС, содержащий в своем составе апо-В-100 и соединенный с ним дисульфидным мостиком специфический апопротеин (а), имеющий структурное сходство с плазминогеном. ЛП(а) представляют собой сферические частицы, флотирующие в диапазоне плотности между ЛНП и ЛВП (1,050–1,085 г/мл). По липидному составу ЛП(а) имеют большое сходство с ЛНП, однако отличаются от них белковой компонентой [2, 3]. В ЛП(а) на долю апо(а) приходится около 20% от массы белка, на долю апо-В-100 — около 65% (в ЛНП — 95–98%), примерно 15% составляет альбумин, не входящий в состав других ЛП [2]. Примерно у 60% общей популяции людей скорость синтеза апо(а), а следовательно, уровень ЛП(а) в плазме крови генетически детерминирован и не подвержен большим изменениям, у 40% людей отмечается умеренно выраженная вариабельность в уровне этого липопротеида [23, 90, 91]. НС относится к очень небольшой группе патологических состояний, при которых уровень ЛП(а) может изменяться вне связи с генетически обусловленными механизмами. К этим состояниям также относятся семейная ГХС [90, 91] и терминальная хроническая почечная недостаточность (ХПН) [36, 77].

Не менее чем у четверти больных с НС в плазме крови уровень ЛП(а) значительно повышен (более 30 мг%) [36, 43, 85, 89, 94]. Уровень ЛП(а) при НС не коррелирует с возрастом, полом больных, их национальной принадлежностью, уровнем артериального давления, концентрациями альбумина и креатинина плазмы крови [36, 89]. Ряд исследователей обнаруживали значимые положительные корреляционные взаимоотношения уровня ЛП(а) с содержанием апопротеина-В, ХС в плазме крови и в составе ЛНП и ЛОНП [94], значениями суточной потери белка с мочой [34, 94]. В случаях спонтанной или обусловленной иммуносупрессивной терапией ремиссии НС уровень ЛП(а) возвращается к базальному [85, 94].

Основные положения данного раздела можно резюмировать следующим образом. В развернутой стадии НС в сыворотке крови повышается уровень всех липидов. Липопротеидный спектр плазмы крови характеризуется высокой концентрацией обогащенных ХС, ТГ и ФЛ ЛОНП и ЛНП. Содержание ЛВП может быть различным. Преимущественное накопление того или иного класса ЛП в плазме крови зависит от тяжести течения НС. В более легких случаях заболевания увеличивается только концентрация ЛНП, а в более тяжелых — ЛОНП и иногда ХМ, что определяет формирование различных типов ГЛП, в первом варианте — IIa и IIb, а во втором — IV и V типов ГЛП. Концентрация ЛВП при тяжелом течении НС с высокой протеинурией обычно снижается. Не менее чем у четверти пациентов с НС при высокой протеинурии повышается концентрация специфиче-

ского ЛП(а). В случае ремиссии НС (спонтанной или терапевтически обусловленной) уровень липидов и ЛП возвращается к исходному, но у отдельных больных ГЛП имеет склонность к персистированию в течение длительного времени.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Не существует единой теории, которая могла бы раскрыть все многообразие патофизиологических механизмов нарушений липидного метаболизма у больных с НС. Связано это, по-видимому, с тем, что нефротическая ГЛП является результатом совместного действия различных факторов, каждый из которых на определенной стадии заболевания приобретает ведущую роль.

Несмотря на многофакторность патогенеза нефротической ГЛП, в конечном счете уровень липидов и ЛП плазмы крови зависит от двух процессов — синтеза ЛП в печени (и частично в клетках слизистой оболочки тонкой кишки) и их катаболизма.

Прямое изучение синтеза ЛП в печени осуществимо только в эксперименте. У человека о величине синтеза ЛП судят на основании изучения кинетики оборота меченых гомологичных ЛОНП и ЛНП.

При фракционировании ЛП методом ультрацентрифугирования из среды, полученной после однократной перфузии печени крыс с НС, выявлено повышение содержания ЛП всех классов в 2—3 раза. В ЛОНП была увеличена концентрация ХС, апо-В и апо-Е; ЛВП содержали больше, чем в норме, ТГ и апо-А-I [27, 62]. В печеночной ткани экспериментальных животных с НС, сформированного введением аминокликозида пуромидина, было увеличено содержание в несколько раз рибосомальной РНК, альбумина, апо-Е, апо-В, апо-А-II, транскрипция апо-А-I гена возрастала в 1,8 раза [54, 63]. Наконец, при изучении кинетики гомологичных ^{125}I -ЛОНП и ^{125}I -ЛВП была констатируется более высокая скорость синтеза апо-В и апо-А-I в организме крыс с НС по сравнению с контролем [45, 54].

Высокое содержание апо-В в ЛОНП и апо-А-I в ЛВП у больных с НС, результаты изучения кинетики меченых ЛП у человека также указывают на интенсификацию синтеза апо-протеинов и ЛП в печени [46, 48, 69, 98].

Среди конкретных стимулов синтеза липопротеидов в печени при НС рассматриваются гипоальбуминемия и связанные с ней гомеостатические сдвиги, обсуждается роль циркулиру-

ющего в плазме крови мевалоната в ускорении синтеза ХС в печени, высказывается предположение о потере с мочой специфического регулятора (невьясненной природы) липосинтеза.

Существует несколько точек зрения на патогенетическую связь между гипоальбуминемией и гиперлипидемией. Согласно одной из них, протеинурия при НС и возникающая вслед за ней гипоальбуминемия ведут к ускорению синтеза как альбумина, так и апопротеинов в печени [61]. В культуре печеночных клеток концентрация апо-В мессенджера рибонуклеиновой кислоты (mRNA) увеличивалась при гипоальбуминемии и снижалась, когда в среду добавляли альбумин [79]. В результате интенсификации синтеза апопротеинов ускоряется сборка всей частицы ЛП. Действительно, при обследовании детей с НС была найдена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем альбумина и концентрацией апо-В-основного белка, входящего в состав ЛОНП и ЛНП [74]. Однако в последние годы против этой гипотезы приводятся весьма существенные контраргументы. Так, изучение показателей обмена альбумина у больных с НС показало, что концентрация ХС в сыворотке крови не соотносится со скоростью синтеза этого белка в печени [14]. Более того, скорость синтеза альбумина, измеренная у больных с НС, получавших низкобелковую диету, находилась в нормальных пределах, тогда как содержание ХС и ТГ в сыворотке крови было высоким [53]. Напротив, применение высокобелкового рациона приводило к значительному росту скорости синтеза белка в печени и не оказывало влияния на концентрацию липидов крови [53].

Согласно другой точки зрения, ведущая роль в регуляции синтеза белков и ЛП в печени принадлежит снижению онкотического давления плазмы крови, обусловленного гипоальбуминемией. Так, в уже упомянутых экспериментальных исследованиях, выполненных на культуре печеночных клеток, было показано, что концентрация апо-В мессенджера рибонуклеиновой кислоты (mRNA) зависит не столько от содержания альбумина в среде, сколько от уровня онкотического давления, снижение которого ведет к увеличению концентрации мессенджера, а увеличение путем добавления в культуральную среду декстрана — к уменьшению синтеза апо-В [100]. В клинических исследованиях было показано, что не только инфузии альбумина, но и введение других высокомолекулярных веществ (например, декстрана) приводят к падению уровня липидов сыворотки крови при нефротической ГЛП у людей [18, 21, 68]. Между уровнем ХС и величиной онкотического давления плазмы крови у больных с НС

установлена обратная корреляционная зависимость [20]. В эксперименте при перфузии изолированной печени уменьшение концентрации макромолекулярных веществ в перфузате сопровождалось увеличением синтеза белка [81]. Однако, когда те же исследования были проведены на культуре печеночных клеток, то оказалось, что увеличение концентрации макромолекулярных веществ или альбумина в культуральной среде не оказывает влияния на продукцию альбумина, а специфически ингибирует синтез и секрецию ЛОНП [33]. Так как эффект ингибирования синтеза ЛП в культуре печеночных клеток не зависел от осмолярности среды или от концентрации в ней макромолекул, была выдвинута гипотеза о регулирующем влиянии вязкости на синтез и секрецию ЛП в печени [102]. Суть выдвинутых предположений заключается в следующем. При НС гипоальбуминемия приводит к снижению вязкости интерстициальной жидкости, что является стимулом к повышению продукции и секреции ЛП. Формирующаяся ГЛП способствует восстановлению вязкости плазмы крови, но не интерстициальной жидкости, так как низкоплотные ЛП имеют значительные размеры и не в состоянии проходить через базальную мембрану синусоидов печени. Как считают авторы, альбумин и высокомолекулярные вещества (например, декстран) способны проникать в интерстициальную жидкость, и поэтому внутривенное их введение увеличивает вязкость среды, окружающей гепатоциты, угнетая тем самым синтез новых частиц липопротеидов [101]. Так или иначе, следует признать, что гипоальбуминемия и/или связанные с ней гомеостатические сдвиги могут выступать в роли своеобразного триггерного механизма для синтеза ЛП в печени при НС.

Тот факт, что при НС имеется увеличение концентрации ЛП(а), синтез которого строго генетически детерминирован, может указывать на роль почечного фактора в генезе нефротической ГЛП [94]. В литературе последних лет уделяют внимание нарушению почечного катаболизма мевалоната (мевалоновой кислоты) при НС [65]. Как известно, мевалонат является главным промежуточным продуктом в цепочке синтеза ХС [2]. В норме около 75% потребляемого почкой мевалоната идет на синтез ХС, а 25% окисляется до CO_2 [58]. Установлено также, что часть мевалоната экскретируется почкой в неизменном виде [59]. На примере крыс с НС было показано, что при этом патологическом состоянии почечный метаболизм мевалоната значительно снижен за счет уменьшения процессов его окисления [39, 58]. Накопление избытка мевалоната в плазме крови может привести к увеличению синтеза ХС в печени [39].

В свою очередь, увеличение холестерина в печени, по известному механизму обратной связи, приведет к уменьшению активности апо-В/Е-рецепторов и накоплению в плазме крови ЛНП [95]. К сожалению, в литературе отсутствуют данные о ренальном метаболизме мевалоната при НС у людей, хотя подобные научные исследования следует признать весьма перспективными в плане уточнения патогенеза нефротической ГЛП [65].

О роли почечного фактора в генезе нефротической ГЛП говорят и те авторы, которые полагают, что при массивной протеинурии с мочой может теряться некая субстанция, в норме регулирующая уровень синтеза ЛП в печени [47]. Пока это только гипотеза, но основывается она на реальных фактах. Так, при изучении скорости синтеза альбумина у больных с НС, находящихся на мало- и высокобелковой диете, было установлено, что уровень сыровоточного ХС зависел от почечного клиренса альбумина [53]. В экспериментах на крысах с НС применение только высокобелковой диеты, приводящей к значительному росту синтеза альбумина, не ликвидировало ГЛП, а одновременное назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, обладающих антипротеинурическими свойствами, параллельно с уменьшением мочевой потери белка сопровождалось снижением содержания липидов в плазме крови [32]. У крыс с НС нефрэктомия приводила к более быстрой нормализации липидов плазмы крови, чем просто инфузия больших количеств альбумина [80]. Таким образом, клинические и экспериментальные исследования указывают на то, что ГЛП при НС больше соотносится с протеинурией, чем со скоростью синтеза альбумина в печени [19, 47].

Несмотря на то, что гипотеза о доминирующей роли липосинтеза в происхождении нефротической ГЛП имеет под собой прочную экспериментальную основу, объяснить с этих позиций все случаи расстройств липидного метаболизма при изучаемой патологии нельзя. При изучении скорости оборота меченых липопротеидов и скорости элиминации экзогенных жиров (интралипида) у пациентов с НС было установлено, что в большинстве случаев увеличение синтеза ЛП сочеталось с нарушением процессов их периферической утилизации [29, 57, 66, 96]. Представленные данные экспериментальных и клинических исследований можно интерпретировать следующим образом. В самом начале развития НС ведущей причиной ГЛП является увеличение синтеза липидов и белков в печени, однако по мере прогрессирования заболевания и истощения белковых и энергетических резервов синтез ЛП падает, а

персистирующая ГЛП объясняется при этом снижением процессов периферической утилизации ЛП, т. е. носит характер ретенционной.

В физиологических условиях периферическая утилизация липопротеидов начинается с гидролиза ТГ, находящихся в составе ЛОНП, под действием липопротеидлипазы (ЛПЛ) — фермента, расположенного на поверхности эндотелия сосудов в электростатической связи с гликозаминогликанами гликокаликса. В активации ЛПЛ принимает участие апо-С-II, а в его присутствии активирующее действие проявляют гликозаминогликаны. Освобождению фермента способствует гепарин, который вытесняет ЛПЛ из электростатической связи с гликозаминогликанами. Специфическим ингибитором активности ЛПЛ является апо-С-III. В результате ферментного гидролиза ЛОНП уменьшаются в размере и превращаются в ЛППП, которые в дальнейшем модифицируются в ЛНП под действием печеночной триглицеридлипазы (п-ТГЛ) — фермента, подобного экстрапеченочной ЛПЛ. Утилизация ЛНП осуществляется с помощью специфических В/Е-рецепторов, расположенных на поверхности клеток периферических тканей [2, 25, 26, 67, 71, 73].

В наиболее ранних работах, посвященных изучению периферической утилизации ЛП при НС, исследовалась постгепариновая липолитическая активность плазмы крови (ПГЛА), отражающая работу как ЛПЛ, так и п-ТГЛ [60]. Ряд исследователей обнаружили снижение ПГЛА у пациентов с НС и выявили отрицательную корреляционную зависимость между логарифмированными величинами ПГЛА и ТГ-ЛОНП [99]. Объяснить, за счет чего снижена ПГЛА при НС, трудно, так как сведения литературы о раздельной активности двух липолитических ферментов при данной патологии немногочисленны. Некоторые находят одинаковое снижение ЛПЛ и п-ТГЛ [24], другие сообщают об уменьшении активности ЛПЛ на 30–60% от нормального уровня при неизменной деятельности п-ТГЛ [28]. В отдельных работах сообщается о существовании отрицательной корреляционной зависимости между уровнем ТГ плазмы и активностью ЛПЛ [28, 74], но не печеночной триглицеридлипазы.

Уменьшение активности ЛПЛ при НС может быть обусловлено несколькими причинами. Один из механизмов связан с низким уровнем альбумина в плазме крови, который является основным переносчиком СЖК. В результате гипоальбуминемии в плазме крови увеличивается концентрация СЖК, и по классическому механизму обратной связи происходит торможение процессов липолиза [66, 76, 88].

Другой механизм обусловлен потерей с мочой или снижением синтеза естественных активаторов ЛПЛ (гликозаминогликанов, апо-С-II и ЛВП), но не самого фермента [44, 98]. Из

всех представителей гликозаминогликанов только гепарансульфат обладает активирующими свойствами по отношению к ЛПЛ, именно с ним фермент контактирует на поверхности эндотелия [76, 88]. При НС большие количества гепарансульфата теряются с мочой, что в конечном итоге может привести к снижению его уровня в крови и уменьшению активирующего влияния на ЛПЛ [19, 88, 95, 98]. Высказанные предположения находят подтверждение в экспериментальных исследованиях. Исходно сниженный клиренс меченых ХМ у крыс с НС значительно возрастал после внутривенной инфузии мочевого гепарансульфата [87]. Дефицит гепарансульфата может быть обусловлен и уменьшением синтеза гликозаминогликанов в печени при НС. Установлено, что при значительной протеинурии с мочой в больших количествах экскретируются гликопротеиды, в частности один из их представителей — орозомукоид. В ответ на его потерю с мочой в печени активизируется синтез гликопротеида, в результате чего могут возрасти потребности в углеводной составляющей для данного белка, дефицит которой в организме со временем скажется на уровне синтеза гепарансульфата [19, 55].

В силу того, что апопротеин-С-II является коферментом ЛПЛ, снижение его уровня может обуславливать нарушение катаболизма ЛОНП. Действительно, с мочой при НС теряются значительные количества апо-С-II [34, 52, 75], правда, общий уровень его в плазме крови, несмотря на это, остается нормальным [48], но в составе ЛОНП он снижается [52], что возможно имеет определяющее значение. В одной из работ были получены, на первый взгляд, парадоксальные результаты [95]. В то время, как клиренс ХМ при НС находился в нормальных пределах, процесс гидролиза ТГ-ЛОНП был отчетливо снижен. Сами авторы находят объяснение данному факту в том, что процессы делипидизации ХМ и ЛОНП протекают преимущественно в разных тканях, соответственно в жировой и мышечной, и что ЛПЛ мышечной ткани, очевидно, более чувствительна к потерям кофакторов липолиза. С нашей точки зрения, различия могут объясняться разным уровнем апо-С-II в липопротеидных частицах. В то время, как ХМ содержат апо-С-II в необходимых для стимуляции ЛПЛ количествах, ЛОНП обеднены этим апопротеином. Нельзя не принимать во внимание и низкий уровень ЛВП при тяжелом течении НС, которые в норме являются основным резервуаром и донатором апо-С-II для низкоплотных ЛП [2, 42]. Не исключено, что именно этим объясняется найденная некоторыми авторами обратная корреляционная зависимость между уровнем ХС-ЛВП и концентрацией

ТГ [6, 17]. Активность липолитического фермента может нарушаться вследствие изменений в липидном составе липопротеидных частиц. Избыток свободного ХС в ЛОНП препятствует действию ЛПЛ [31, 35]. В основе увеличения концентрации свободного ХС в ЛОНП может быть не только повышенный синтез его в печени, но и нарушение эстерификации ХС в плазме. В пользу последнего предположения свидетельствуют данные о низкой активности ЛХАТ у больных с НС [30, 70]. Высказываются гипотезы, что уменьшение активности ЛХАТ обусловлено либо недостатком альбумина, являющегося акцептором лизолецитина — одного из продуктов реакции, катализируемой ферментом [30], либо связано со снижением уровня физиологического активатора (кофактора) — апопротеина А-I [70]. Установлено, что при НС с мочой за день теряется от 50 до 100% апопротеинового состава ЛВП, включая апо-А-I [84], на определенном этапе болезни резервы организма достаточны для того, чтобы путем значительной интенсификации синтеза апопротеинов поддерживать требуемый уровень белка [84]. Однако нельзя исключить ситуацию, когда потери апо-А-I с мочой и уровень катаболизма ЛВП в почечной ткани [82] со временем возрастут в такой мере, что приведут к снижению общего пула апо-А в организме с вытекающими отсюда метаболическими последствиями [70]. Вероятно, с низкой активностью ЛХАТ связано уменьшение количества ЛВП₂ и относительное увеличение фракции ЛВП₃ у больных с НС [19, 95, 98].

В большинстве исследований вопрос о нарушении процессов периферической утилизации липопротеидов при НС рассматривается в русле расстройств катаболизма ЛОНП. Вместе с тем, следует учитывать, что в случае накопления в плазме крови избыточного количества ЛНП происходит насыщение клеток периферических тканей ХС, снижение его внутриклеточного синтеза и уменьшение количества ЛНП-рецепторов на поверхности клеточной мембраны [2]. При условии дальнейшего прогрессирования ГЛП должен активизироваться сквенджер-путь катаболизма ЛНП, имеющий значение как в атерогенезе, так и в процессах прогрессирования склеротических процессов в почке. К сожалению, в литературе на сегодняшний день отсутствуют экспериментальные данные по изучению рецепторного и сквенджер-пути катаболизма ЛНП у больных с НС и поэтому об этой стороне проблемы можно высказаться лишь предположительно.

Подводя итог обзору патогенеза липидных нарушений при НС, можно сказать, что механизмы, играющие важную роль в начале забо-

левания, могут терять свое значение при развернутых стадиях процесса. В начале формирования НС имеется увеличение синтеза ЛП в печени. До настоящего времени нет общепринятой точки зрения на то, что является ведущим фактором в интенсификации липосинтетических процессов в печени. Можно сказать, что классическое представление о параллелизме между скоростью синтеза альбумина и ЛП в паренхиматозных клетках печени является наименее вероятным и упоминается в ряду остальных, скорее всего, в силу исторической традиции, а не по причине наличия научной аргументации. Более научно обоснованным является предположение об увеличении синтеза ЛП в печеночных клетках вследствие снижения онкотического давления или вязкости плазмы крови, а также увеличения концентрации в ней мевалоновой кислоты. Не исключено, что дальнейшие клинические и экспериментальные исследования в этом направлении приведут к открытию некой специфической субстанции, обладающей регуляторными свойствами по отношению к липосинтезу, потери которой с мочой обуславливают начало формирования ГЛП [47]. И хотя на первый взгляд данная гипотеза выглядит несколько упрощенной, восходящей к традициям научных исследований середины века, она уже сейчас имеет под собой ряд строгих экспериментальных и клинических доказательств.

Увеличение синтеза ЛП в печени в начале развития НС приводит к поступлению в плазму крови больших количеств ЛОНП и ЛВП, причем первые из них под действием липолитических ферментов легко катаболизируются до ЛНП, дальнейшая утилизация которых может быть затруднена из-за уменьшения количества ЛНП-рецепторов на поверхности клеток периферических тканей. По мере развития заболевания возрастает мочевая потеря ЛВП, не компенсируемая увеличенным синтезом данных липопротеидов в печени. Это приводит к уменьшению ЛВП в плазме крови, снижению размеров общего пула апо-С-II, нарушению обмена апопротеинов между липопротеидами различной плотности. Кроме того, нарастают потери с мочой естественных активаторов ЛПЛ (гепарансульфата). В итоге наступает момент, когда активность липолитических систем снижается, и в сыворотке крови начинают накапливаться ЛОНП и ЛППП. Дальнейшему прогрессированию ГЛП способствуют изменения липидной и белковой структур низкоплотных липопротеидов, вследствие чего они становятся менее доступными для действия как липолитических ферментов, так и для рецепторного эндоцитоза, что замыкает порочный круг патогенеза нефротической гиперлипипропротеидемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугрий Т.В. Нарушения липидного обмена у больных хроническим нефритом с гипертоническим и нефротическим синдромами и возможные пути их фармакологической коррекции // Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1982.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз (серия «Практическая медицина») // СПб.: Питер Пресс, 1995.—304 с.
3. Лякишев А.А., Покровский С.Н., Сусеков А.В. Липопротеин (а) как фактор риска развития атеросклероза // Кардиология.—1991.—№ 2.—С. 71—75.
4. Митрофанова О.В., Куликова А.И. Состояние фосфолипидов крови при ХГН // Сб. материалов раб. совещ. нефрол. С.-Запада России (Санкт-Петербург, 16 мая 1996 г.).—СПб., 1996.—С. 72—76.
5. Никифорова Н.В. Клиническая нефрология / Ред. Е.М. Тареева.—М.: Медицина, 1983.—Т. 1.—С. 75—85.
6. Никифорова Н.В., Соколовская И.В., Рябцова И.К., Полянцева Л.Р. Содержание холестерина α -липопротеидов в сыворотке крови больных с нефротическим синдромом // Тер. арх.—1982.—Т. 54, № 7.—С. 57—61.
7. Полянцева Л.Р. Нефротический синдром // Клиническая нефрология.—М.: Медицина, 1983.—Т. 1.—С. 303—331.
8. Разбойников Св., Шипкова П., Тишков Ив. и др. Гиперлипопротеидемия у больных первичными и вторичными гломерулярными нефропатиями // Тер. арх.—1975.—Т. 53, № 4.—С. 50—55.
9. Рябов С.И. Классификация нефротического синдрома // Нефротический синдром / Ред. С.И. Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 9—11.
10. Рябов С.И., Козлов В.В., Кожевников А.Д. и др. Нефротический синдром (клинико-морфологические, иммунологические и биохимические аспекты) // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 24—28.
11. Рябов С.И., Кожевников А.Д. Почка и обмен веществ.—Л., 1980.—168 с.
12. Смирнов А.В., Кожевников А.Д. Нарушения липидного и углеводного обмена при нефротическом синдроме // Нефротический синдром. Актуальные вопросы нефрологии, вып. 1 / Ред. С.И. Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992а.—С. 196—215.
13. Смирнов А.В., Кожевников А.Д., Сазонец Г.И. Липидный состав сыворотки крови и липопротеидов высокой плотности при гломерулонефрите // Деп. во ВНИИМИ № Д-14 560 от 03.12.87 г.
14. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Козлов В.В. Взаимоотношения между показателями липидного и белкового обмена у больных с нефротическим синдромом // 2-я конф. нефрологов Северо-Запада РСФСР (Псков, 1989).—С. 121—122.
15. Тареева И.Е., Полянцева Л.Р., Кутырина И.М. Нефротический синдром: этиология, патогенез, клиника // Клин. мед.—1993.—Т. 71, № 1.—С. 47—51.
16. Титов В.Н., Герасимова Е.А., Щербакова И.А., Джумаев Д.С. Липидный состав липопротеидов плазмы крови при первичных и вторичных гиперлипидемиях // Тер. арх.—1976.—Т. 48, № 9.—С. 66—73.
17. Титов В.Н., Творогова М.Г., Кантараджян Н.Г. и др. Холестерин липопротеидов высокой плотности при вторичных гиперлипопротеидемиях // Лаб. дело.—1983.—№ 12.—С. 11—17.
18. Allen J.C., Baxter J.H., Goodman H.C. Effects of dextran, polyvinylpyrrolidone and gamma globulin on the hyperlipidemia of experimental nephrosis // J. clin. Invest.—1981.—Vol. 40, № 3.—P. 499—508.
19. Anderson Sh., Kennefick T.M., Brenner B.M. Renal and systemic manifestation of glomerular disease // The Kidney / Ed. B.M. Brenner, F.C. Rector 5-th ed.—1996.—Vol. II.—P. 1981—2010.
20. Appel G., Blum C., Chien S. et al. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure and viscosity // New Engl. J. Med.—1985.—Vol. 312, № 24.—P. 1544—1548.
21. Baxter J.H., Goodman H.C., Allen J.C. Effects of infusions of serum albumin on serum lipids and lipoproteins in nephrosis // J. clin. Invest.—1961.—Vol. 40, № 3.—P. 490—498.
22. Baxter J.H., Goodman H.C., Havel R. Serum lipid and lipoprotein alterations in nephrosis // J. clin. Invest.—1960.—Vol. 39, № 3.—P. 445—465.
23. Boerwinkle E., Manzel H.J., Kraft H.L., Utermann L. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. III. Contribution of Lp(a) glycoprotein phenotypes to normal lipid variation // Hum. Genet.—1989.—Vol. 82, № 1.—P. 73—78.
24. Brier C., Lisch H.J., Drexel H., Brainsteiner H. Lipoproteine, Apolipoproteine, Lipoprotein-lipase, hepatische Triglyceridlipase und Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase bei Patienten mit nephrotischem Syndrom // Schweiz. Med. Wschr.—1983.—Bd. 113, № 25.—S. 909—913.
25. Brown M.S., Kovanen P.T., Holdstein I.J. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors // Science.—1981.—Vol. 212, № 4495.—P. 628—695.
26. Brunzell J.D., Chait A., Bierman E.L. Pathophysiology of lipoprotein transport // Metabolism.—1978.—Vol. 27, № 9.—P. 1109—1127.
27. Calandra S., Gherardi E., Fainary M. et al. Secretion of lipoprotein E by isolated and perfused liver of rat with experimental nephrotic syndrome // Biophys. Biochim. Acta.—1981.—Vol. 665, № 2.—P. 331—338.
28. Chan M.K., Varghese Z., Persaud J.W., Moorhead J.F. Postheparin hepatic and lipoprotein lipase activities in nephrotic syndrome // Aust. New Zeal. J. Med.—1984.—Vol. 14, № 6.—P. 841—847.
29. Chan M.K., Persaud J.W., Ramdial L. et al. Hyperlipoproteidemia in untreated nephrotic syndrome, increased production or decreased removal? // Clin. chim. Acta.—1981.—Vol. 117, № 5.—P. 317—323.
30. Cohen S.L., Cramo D.G., Lewis A.D., Tickner T.R. The mechanism of hyperlipidemia in nephrotic syndrome — role of low albumin and LCAT reaction // Clin. Chim. Acta.—1980.—Vol. 104, № 3.—P. 393—400.
31. Cramp D.G., Tickner T.R. The integrative role of lecithine: Cholesterol acyl transferase in triglyceride clearance // Scand. J. Clin. Lab. Invest.—1978.—Vol. 3, Suppl. 150.—P. 115—117.
32. Davies R.W., Jones H.Jr., Hutchison F.N., Kaysen G.A. Hyperlipidemia is coupled neither to the rate of albumin synthesis nor to albumin gene transcription in nephrotic rats // Clin. Res.—1989.—Vol. 37.—P. 165 (Abstract).
33. Davis R.A., Engelhorn S.C., Weinslein D.B., Steinberg D. Very low density lipoprotein secretion by cultured hepatocytes: Inhibition by albumin and other macromolecules // J. biol. Chem.—1980.—Vol. 255, № 5.—P. 2039—2045.
34. De Mendoza S.C., Kashyap M.L., Chei C.Y., Lutmer R.F. High density lipoproteinuria in nephrotic syndrome // Metabolism.—1976.—Vol. 25, № 10.—P. 1143—1149.
35. Fielding C.J. Human lipoprotein lipase inhibition of activity by cholesterol // Biochim. Biophys. Acta.—1970.—Vol. 218, № 2.—P. 221—226.

36. Gansevoort R.T., Heeg J.E., Dikkeschei F.D. et al. Symptomatic antiproteinuric treatment decreases serum lipoprotein (a) concentration in patients with glomerular proteinuria // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9, № 3.—P. 244—250.
37. Gherardi E., Rota E., Calandra S. et al. Relationship among the concentrations of serum lipoproteins and changes in their chemical composition in patients with untreated nephrotic syndrome // *Europ. J. clin. Invest.*—1977.—Vol. 7, № 6.—P. 563—570.
38. Glassock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. Primary glomerular disease / *The Kidney* / Ed. by B.M.Brenner, F.C.Rector. 5-th ed.—1996.—P. 1392—1497.
39. Golper T.A., Feingold K.R., Fulford M.H., Siperstein M.D. The role of circulating mevalonate in nephrotic hypercholesterolemia in the rat // *J. Lipid Res.*—1986.—Vol. 27, № 10.—P. 1044—1051.
40. (Haller B.H., Hanefeld M., Jaross W.) Галлер Г., Ганефельд М., Яросс В. Нарушения липидного обмена: Диагностика, клиника, терапия / Пер. с нем.— М.: Медицина, 1979.— 335 с.
41. Harris R.C., Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome // *Amer. J. Kidney Dis.*—1994.—Vol. 23, № 4.—P. 477—497.
42. Havel H.J. Approach to the patient with hyperlipidemia // *Med. Clin. N. Amer.*—1982.—Vol. 66, № 2.—P. 319—333.
43. Hong S.Y., Yang D.H. Lipoprotein (a) levels and fibrinolytic activity in patients with nephrotic syndrome // *Nephron.*—1995.—Vol. 69, № 2.—P. 125—130.
44. Hyman L., Wong P., Grossman A. Plasma lipoprotein lipase in children with idiopathic nephrotic syndrome // *Pediatrics Springfield.*—1969.—Vol. 44, № 6.—P. 1021—1024.
45. Joven J., Masana L., Villabona C. et al. Low density lipoprotein metabolism in rats with puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome // *Metabolism.*—1989.—Vol. 38, № 5.—P. 491—495.
46. Joven J., Rubies-Prat J., Espinel E. et al. High density lipoprotein in untreated idiopathic nephrotic syndrome without renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1987.—Vol. 2, № 2.—P. 149—153.
47. Joven J., Vilella E. Hyperlipidaemia of the nephrotic syndrome — the search for a nephrotic factor // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10, № 3.—P. 314—316.
48. Joven J., Villabona C., Vilella E. et al. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome // *New Engl. J. Med.*—1990.—Vol. 323, № 9.—P. 579—584.
49. Juengst D., Calesman W.H., Kutschera P., Weisweiler P. Relation of hyperlipidemia in serum and loss of high density lipoproteins in urine in the nephrotic syndrome // *Clin. chim. Acta*—1987.—Vol. 168, № 2.—P. 159—167.
50. Kanno H., Saito E., Fujioka T., Yasugi T. Lipoprotein (a) levels in the nephrotic syndrome // *Intern. Med.*—1992.—Vol. 31.—P. 1004—1008.
51. 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.
52. Kashyap M.L., Srivastava L.S., Hynd B.A. et al. Apolipoprotein C-II and lipoprotein lipase in human nephrotic syndrome // *Atherosclerosis.*—1980.—Vol. 35, № 1.—P. 29—40.
53. Kaysen G.A., Gambertoglio J., Felts J., Hutchison F.N. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31, № 6.—P. 1368—1376.
54. Kaysen G.A., Hoyer E., Jones H.Jr. Apolipoprotein AI levels are increased in part as a consequence of reduced catabolism in nephrotic rats // *Amer. J. Physiol.*—1995.—Vol. 268, № 3, Pt. 2.—P. F532—F540.
55. Kaysen G.A., Myers B.D., Couser W.G. et al. Mechanism and consequences of proteinuria // *Lab. Invest.*—1986.—Vol. 54.—P. 479.
56. Keane W. F. Lipids and the kidney // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 46, № 3.—P. 910—920.
57. Kekki M., Nikkila E.A. Plasma triglyceride metabolism in the adult nephrotic syndrome // *Europ. J. clin. Invest.*—1971.—Vol. 1, № 5.—P. 345—351.
58. Klahr S. Nonexcretory functions of the kidney / *Kidney and Body Fluids in Health and Disease.*—London, 1984.—P. 65—90.
59. Kopito R.R., Brunengraber H.R. Mevalonate excretion in human and rat urines // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1980.—Vol. 77.—P. 5738—5740.
60. La Rosa J.C., Levy R.I., Windmuller H.G., Fredrickson D.S. Comparison of the triglyceride lipase of liver, adipose tissue and post heparin plasma // *J. Lipid Res.*—1972.—Vol. 13.—P. 356—363.
61. Marsh J.B., Drabkin D.L. Experimental reconstruction of metabolic pattern of lipid nephrosis: Key role of hepatic protein synthesis in hyperlipidemia // *Metabolism.*—1960.—Vol. 9, № 10.—P. 946—955.
62. Marsh J.B., Sparks C.E. Hepatic secretion of lipoproteins in the rat and the effect of experimental nephrosis // *J. clin. Invest.*—1979.—Vol. 64, № 5.—P. 1229—1237.
63. Marshall J.F., Apostolopoulos J.J., Brack Ch.M., Howlett G.J. Regulation of apolipoprotein gene expression and plasma high-density lipoprotein composition in experimental nephrosis // *Biochim. Biophys. Acta. Lipids and Lipid Metab.*—1990.—Vol. 1042, № 3.—P. 271—279.
64. Martin R.S., Small D.M. Physicochemical characterisation of the urinary lipid from humans with nephrotic syndrome // *J. Lab. Clin. Med.*—1984.—Vol. 103, № 5.—P. 798—810.
65. 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.
66. McKenzie I.F.C., Nestel P.J. Studies on the turnover of triglyceride and esterified cholesterol in subjects with the nephrotic syndrome // *J. clin. Invest.*—1968.—Vol. 47, № 7.—P. 1685—1695.
67. Miller N.E. Plasma lipoprotein, lipid transport and atherosclerosis: Recent developments // *J. Clin. Pathol.*—1979.—Vol. 32, № 4.—P. 639—650.
68. Millison A.W., Rennie J.B. Treatment of renal oedema with dextran // *Brit. Med. J.*—1954.—Vol. 1, № 4867.—P. 893—896.
69. Muls E., Rosseneu M., Daneels R. et al. Lipoprotein distribution and composition in the human nephrotic syndrome // *Atherosclerosis.*—1985.—Vol. 54, № 2.—P. 225—237.
70. Nayak S.S., Bhaskaranand N., Kamath K.S. et al. Serum apolipoproteins A and B, Lecithin: cholesterol acyl transferase activities and urinary cholesterol levels in nephrotic syndrome patients before and during steroid treatment // *Nephron.*—1990.—Vol. 54, № 3.—P. 234—239.
71. Nestel P.J. Lipoprotein receptors and their relation to atherosclerosis // *Circulat. Res.*—1980.—Vol. 46, № 6.—Pt. 2.—P. 106—109.
72. Newmark S.R., Anderson C.F., Donadio J.V., Ellefson R.D. Lipoprotein profiles in adult nephrotics // *Mayo Clin. Proc.*—1975.—Vol. 50, № 7.—P. 353—364.

73. Nilsson—Ehle P., Garfinkel A.S., Schotz M.C. Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism // *Ann. Rev. Biochem.*—1980.—Vol. 49.—P. 667—693.
74. Oetliker O.H., Mordasini R., Lütchshg J., Risen W. Lipoprotein metabolism in nephrotic syndrome // *Pediatr. Res.*—1980.—Vol. 14, № 1.—P. 64—66.
75. Ohta T., Matsuda I. Lipid and apolipoprotein levels in patients with nephrotic syndrome // *Clin. chim. Acta.*—1981.—Vol. 117, № 2.—P. 133—143.
76. Oliversona T., Bengtsson L., Markland S.E. et al. Heparin-lipoprotein lipase interactions // *Fed. Proc.*—1977.—Vol. 36, № 1.—P. 60—65.
77. Parra H.J., Mezdoor H., Cachera C. et al. Lp(a) lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis // *Clin. Chem.*—1987.—Vol. 33, № 5.—P. 721.
78. Peterson D.R., Hjelle J.T., Carone F.A., Moore P.A. Renal handling of plasma high density lipoprotein // *Kidney Int.*—1984.—Vol. 26, № 4.—P. 411—421.
79. Pullinger C.R., de Brito A.E.R., Rifici V.A. et al. Effects of albumin on Apo-B mRNA levels on the secretion of triglyceride-rich lipoprotein by HepG2 cells // *Proc. Xth Int. Congr. Nephrol.*—1987.—P. 514 (Abstract).
80. Rosenman R.H., Byers S.O., Friedman M. Plasma lipid interrelationships in experimental nephrosis // *J. clin. Invest.*—1957.—Vol. 36, № 10.—P. 1558—1562.
81. Rothschild M.A., Oratz M., Mongalli J., Schreiber S.S. Effect of albumin concentration on albumin synthesis in the perfused liver // *Amer. J. Physiol.*—1969.—Vol. 216, № 5.—P. 1127—1130.
82. Saku K., Reddy G., Hynd B., Kashyap M. Renal handling of high-density lipoprotein by isolated perfused kidneys // *Metabolism.*—1984.—Vol. 33, № 5.—P. 432—438.
83. Shore V.G., Forte T., Licht H., Lewis S.B. Serum and urinary lipoproteins in the human nephrotic syndrome: Evidence for renal catabolism of lipoproteins // *Metabolism.*—1982.—Vol. 31, № 3.—P. 258—268.
84. Short C.D., Durrington P.N., Mallick N.P. et al. Serum and urinary high density lipoproteins glomerular disease with proteinuria // *Kidney Int.*—1986.—Vol. 29, № 6.—P. 1224—1228.
85. 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.
86. Sokolovskaya I.V., Nikiforova N.V. High-density lipoprotein cholesterol in patients with untreated and treated nephrotic syndrome // *Nephron.*—1984.—Vol. 37, № 1.—P. 49—53.
87. Staprans I., Felts J.M., Couser W.G. Glycosaminoglycans and chylomicron metabolism in control and nephrotic rats // *Metabolism.*—1987.—Vol. 36.—P. 496.
88. Staprans I., Garon S.J., Hopper J., Fetts J.M. Characterisation of glycosaminoglycans in urine from patients with nephrotic syndrome and control subjects, and their effects on lipoprotein lipase // *Biochim. biophys. Acta.*—1981.—Vol. 678, № 3.—P. 414—422.
89. Thomas M.E., Freestone A., Varghese Z. et al. Lipoprotein (a) in patients with proteinuria // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1992.—Vol. 7, № 7.—P. 597—601.
90. Utermann L. The mysteries of lipoprotein(a) // *Science.*—1989a.—Vol. 246, № 4932.—P. 904—910.
91. Utermann G., Hoppichler F., Dieplinger H. et al. Defects in the low density lipoprotein receptor gene affect lipoprotein (a) levels: multiplicative interaction of two gene loci associated with premature atherosclerosis // *Proc. natl. Acad. Sci. USA.*—1989b.—Vol. 86.—P. 4171—4174.
92. 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.
93. Wanner C., Frammherz K., Horl W.H. Hyperproteinemia in chronic renal failure: pathophysiological and therapeutic aspects // *Cardiology.*—1991.—Vol. 42, № 78.—P. 202—217.
94. Wanner C., Rader D., Bartens W. et al. Elevated plasma lipoprotein (a) in patient with the nephrotic syndrome // *Ann. Intern. Med.*—1993.—Vol. 119, № 4.—P. 263—269.
95. Warwick G.L., Packard C.J. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, № 5.—P. 385—396.
96. Warwick G.L., Packard C.J., Demant T. et al. Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic-range proteinuria // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 40.—P. 129—138.
97. Wheeler D.C., Bernard D.B. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: Causes, consequences and treatment // *Amer. J. Kidney Dis.*—1994.—Vol. 23, № 3.—P. 331—346.
98. Wheeler D.C., Varghese Z., Moorhead J.F. Hyperlipidemia in nephrotic syndrome // *Amer. J. Nephrol.*—1989.—Vol. 9, Suppl. 1.—P. 78—84.
99. Yamada M., Matsuda J. Lipoprotein lipase in clinical and experimental nephrosis // *Clin. chim. Acta.*—1970.—Vol. 30, № 3.—P. 787—794.
100. Yamauchi A., Fukuhara Y., Yamamoto S. et al. Oncotic pressure regulates gene transcriptions of albumin and apolipoprotein B in cultured rat hepatoma cells // *Amer. J. Physiol.*—1992.—Vol. 263, № 2.—P. 397—404.
101. Yedgar S., Eilam O., Shafrir E. Regulation of plasma lipid levels by plasma viscosity in nephrotic rats // *Amer. J. Physiol.*—1985.—Vol. 248, № 1.—P. E10—E14.
102. Yedgar S., Weinstein D.B., Patsch W. et al. Viscosity of culture medium as a regulator of synthesis and secretion of very low density lipoproteins by cultured hepatocytes // *J. biol. Chem.*—1982.—Vol. 257, № 5.—P. 2188—2192.
103. Zilleruelo G. Hsia S., Freundlich M. et al. Persistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathic nephrotic syndrome // *J. Pediatr.*—1984.—Vol. 104, № 1.—P. 61—64.