

А.В.Смирнов

УРЕМИЧЕСКАЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ

A.V.Smirnov

UREMIC DYSLIPOPROTEIDEMIA

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

Ключевые слова: почечная недостаточность, гемодиализ, дислиппротеидемия.**Key words:** renal failure, hemodialysis, dyslipoproteidemia.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи клинической нефрологии за последние 25 лет закономерно связываются с широким применением гемодиализа для лечения хронической почечной недостаточности (ХПН). Значительное увеличение продолжительности жизни ранее обреченных больных с уремией выдвинуло на первый план проблему изучения и коррекции метаболических расстройств, выраженность которых в конечном итоге определяет прогноз заболевания в целом. Гиперлипид- и гиперлиппротеидемии выявляются не менее, чем у 50% больных с хронической почечной недостаточностью при обычном лабораторном обследовании [51], однако при более тщательном исследовании нарушения липидного обмена (например, гипоальфахолестеринемия) обнаруживаются практически в 100% случаев [18, 23, 74]. Неслучайно большинство нефрологов в настоящее время придерживаются термина дислиппротеидемия (ДЛП) [21]. По данным зарубежных авторов, ДЛП начинает регистрироваться при снижении скорости клубочковой фильтрации до 30–40 мл/мин, по мере ухудшения функции почек отмечается прогрессирование ДЛП, причем гемодиализ не ликвидирует нарушений липидного обмена [18, 21, 74, 94]. Несмотря на то, что данный тезис отражает как бы общее мнение нефрологов, признать его бесспорным достаточно трудно. Многими отечественными авторами было показано, что в случае строгого подбора (возраст, пол, анамнез) контрольной группы, нарушения липидного обмена отмечаются до развития почечной недостаточности, причем неблагоприятным фактором является сопутствующая артериальная гипертензия [1, 2, 11, 13]. Практически все исследователи считают, что уремическая ДЛП способствует ускоренному развитию атеросклероза [21, 85,

103], который лежит в основе возникновения летальных сердечно-сосудистых осложнений у больных на гемодиализе [39, 123].

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО
И ЛИПОПРОТЕИДНОГО СОСТАВОВ
КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В плазме крови больных с ХПН обычно отмечается высокий уровень триглицеридов (ТГ) и, как правило, нормальная или даже пониженная концентрация холестерина (ХС) [30, 48, 64, 94, 117, 137]. Указанные изменения фракций липидов примерно с одинаковой частотой обнаруживаются как у больных, леченных консервативно, так и у пациентов, получающих регулярные сеансы гемодиализа (ГД) или постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) [53, 64]. Правда, в последние годы появились сообщения, что уровень липидов сыворотки крови (ХС и ТГ) у больных, получающих ПАПД, выше, чем у пациентов на ГД, что, возможно, обусловлено абсорбцией глюкозы через брюшину и увеличением массы тела при этом виде лечения ХПН [28, 35, 87, 94]. Содержание ХС и ТГ в плазме крови у больных на ГД отрицательно коррелирует с длительностью терапии [28, 117], отражая тем самым нарастание дисметаболизма. Уровень свободных жирных кислот плазмы крови (СЖК) при ХПН не отличается от нормального [137], однако имеются изменения в их качественном составе, выражающиеся в дефиците полиненасыщенных и в относительном преобладании насыщенных жирных кислот [94, 115].

При анализе липопротеидного спектра плазмы крови у 35–70% больных выявляется повышенная концентрация липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), нор-

мальный уровень липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и низкое содержание ЛВП [20, 21, 23, 25, 26, 46, 92, 137]. При фенотипировании уремической плазмы крови с наибольшей частотой (22—55%) обнаруживается IV тип гиперлипотеидемии (ГЛП), что не зависит от методов лечения почечной недостаточности. Другие типы ГЛП (IIa, IIb, V) наблюдаются реже, а I тип никогда не встречается, так как является наследственной патологией [44, 46, 64, 120]. У 41,3—58% больных с уремической ГЛП при электрофорезе сыворотки крови в области пре- β -липопротеидов (ЛОНП) обнаруживается широкая полоса, обусловленная присутствием в испытуемой плазме специфических ЛОНП, обогащенных липидами и белком. Указанные липопротеиды имеют меньшую, чем в норме, электрофоретическую подвижность и носят название β -ЛОНП [46]. Некоторые исследователи ранее относили данную ГЛП к III типу [46], однако при анализе белковой части аномальных ЛОНП в них не обнаружено характерного для III типа ГЛП апопротеина E-2, что позволяет говорить о существовании особого варианта IV типа ГЛП, свойственного больным с ХПН [41]. Вполне вероятно, что данная особенность электрофоретической картины уремической ГЛП IV типа обусловлена повышенным содержанием в плазме крови ремнантных частиц ЛОНП (продуктов незавершенного катаболизма ЛП) или ЛППП [21, 23, 25]. Истинный III тип ГЛП (гомозиготы по апо-E-2), иногда описываемый как казуистика у больных на гемодиализе, по сути дела не имеет отношения к почечной недостаточности [68]. Обращает на себя внимание высокий процент больных с уреимией, имеющих нормолипотеидемию. Сам термин в конкретной ситуации нельзя признать удачным, так как при нормальных концентрациях ЛНП и ЛОНП, практически в 100%, определяется низкий уровень ЛВП, у ряда пациентов повышена концентрация ЛП(а), у других — отмечается гипертриглицеридемия (ГТГ) и повышение содержания апо-B в плазме крови при нормальных концентрациях низкоплотных ЛП [128]. Неслучайно в последнее время большинство исследователей, описывая уреимическую ДЛП, не придерживаются классификации Fredrickson'a, а стараются более подробно описать картину нарушенного липидного обмена, выделяя больных с ГТГ, гипоальфахолестеринемией, изолированным повышением ЛП(а) и т. д. [64, 92, 128].

Начиная с 1991 г., в литературе стали появляться сообщения о повышении содержания ЛП(а) в плазме крови больных с ХПН [79, 82, 89, 93]. Известно, что апо(а) — белок, входящий в состав ЛП(а), имеет большое количество

изоформ, различающихся молекулярной массой. Синтез отдельных изоформ апо(а) наследственно детерминирован, а поэтому содержание ЛП(а) в плазме крови на 40% генетически предопределено [34]. Почечная недостаточность — одно из немногих патофизиологических состояний, сопровождающихся увеличением концентрации ЛП(а), причем установлено, что это повышение не определяется генетическими причинами [27, 56]. Уровень ЛП(а) повышается на самых ранних стадиях формирования почечной недостаточности [79] и не связан с характером основной почечной патологии [116]. Вне зависимости от методов терапии ХПН (диета, перитонеальный диализ, гемодиализ) уровень ЛП(а) продолжает оставаться высоким [63, 64, 79, 96, 131]. При перитонеальном диализе рядом исследователей отмечена тенденция к более высоким значениям ЛП(а) по сравнению с ГД [89, 96, 131]. Содержание ЛП(а) не зависит от концентраций липидов и апопротеина-B в плазме крови, и высокий уровень ЛП(а) обнаруживается даже у больных с нормолипотеидемией [27, 31].

Существенные изменения при ХПН наблюдаются в липидном составе отдельных фракций липопротеидов. В ЛОНП и ЛППП увеличена концентрация ХС и ТГ [8, 23, 25, 41, 94], для ЛНП характерно высокое содержание ТГ и нормальный или сниженный уровень ХС, вследствие чего уменьшен коэффициент ХС/ТГ [22, 25, 64, 86, 94]. В ЛВП, как правило, снижена концентрация ХС, и на этом фоне имеется относительное обогащение частиц ТГ [25, 64, 86, 91, 92, 94]. Уменьшение содержания ХС-ЛВП, так называемая гипоальфахолестеринемия, является одним из ведущих признаков уремической ДЛП и отмечается как у больных с гипер-, так и у пациентов с нормолипотеидемией [25, 92]. Описанные изменения в липидном составе липопротеидов в одинаковой мере присущи как больным с ХПН, леченным консервативно, так и пациентам, получающим регулярные сеансы ГД или ПАПД [21, 25, 137].

Большое значение в метаболизме липопротеидов при ХПН принадлежит апопротеинам. Данные литературы о белковом составе ЛП при уремии на сегодняшний день немногочисленны. Общая плазменная концентрация апо-B у большинства больных в норме [16, 24, 64] или повышена [28, 59, 94]. Увеличение содержания апо-B в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов (ЛОНП, ЛППП, ЛНП) свойственно больным с ГТГ [25, 41, 94]. При длительном наблюдении за больными на ГД низкие значения апо-B плазмы крови ассоциируются с более высокой смертностью [28], свидетельствуя, также как и гипохолестеринемия, о нарас-

тании катаболических процессов в организме больного с уреимией.

В настоящее время выделено несколько изоформ апопротеина-В, главными из которых являются апо-В-48, синтезирующийся в клетках слизистой оболочки тонкой кишки и в норме находящийся в ХМ, и апо-В-100, который образуется в гепатоцитах и входит в состав ЛОНП и ЛНП. При уремии апо-В-48 был обнаружен в составе ЛОНП [113], чего никогда не бывает в норме и что свидетельствует о накоплении в плазме крови больных с ХПН ремнантных липопротеидных частиц «кишечного происхождения», т. е. липопротеидов промежуточной плотности, образующихся при неполном катаболизме ХМ и, отчасти, ЛОНП, синтезирующихся клетками слизистой оболочки тонкой кишки. Можно также предположить, что в условиях гиперкатаболизма, свойственного больным с ХПН, липосинтетическую функцию берет на себя кишечник.

В большинстве последних исследований при уремии установлено снижение апо-А-I и апо-А-II — главных апопротеинов ЛВП [16, 25, 40, 62, 94]. У больных с ХПН, получающих ПАПД, степень снижения уровня апо-А-I и апо-А-II больше, чем у пациентов, находящихся на гемодиализе, что объясняется значительной потерей этих белков через брюшину в диализат [124, 133]. Содержание апопротеина-С-II в плазме крови и в составе ЛОНП и ЛНП снижено, а концентрация апо-С-III увеличена [16, 25, 73, 128], в результате чего снижается индекс апо-С-II/апо-С-III [32]. Уменьшение отношения апо-С-II/апо-С-III отмечается уже у больных с умеренно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (до 60 мл/мин), хотя корреляция апо-С-III с уровнем ТГ начинает отмечаться при падении СКФ до 30 мл/мин [32]. Уровень апопротеина-Е в плазме крови может быть повышен [113], а в составе апо-В содержащих липопротеидов, как правило, снижен [16].

Таким образом, нарушения липидного обмена у больных с ХПН многообразны и их характер лишь в незначительной степени зависит от методов лечения уремии. В 70-100% случаев в плазме крови повышен уровень ТГ, что объясняется увеличением их содержания в составе ЛОНП и ЛНП. Уровень ЛВП практически всегда ниже нормы. В случае гиперлипотеидемии повышается концентрация, главным образом, ЛОНП, что приводит к формированию IV типа ГЛП более чем у половины больных. В более редких случаях обнаруживается ГЛП IIb типа (около 5—10% больных). Все остальные типы ГЛП, о наличии которых у больных с ХПН сообщается в литературе, по-видимому, носят первичный характер и в этом смысле яв-

ляются сопутствующей патологией. У части пациентов с ХПН (иногда весьма значительной — до 50% и выше) концентрация низкоплотных липопротеидов не превышает нормальных значений, однако и в этих случаях можно отметить нарушения липидного обмена: снижение ХС-ЛВП, высокие значения ЛП(а). Низкие показатели липидного метаболизма представляют собой ложную норму и имеют неблагоприятное прогностическое значение, свидетельствуя о дискатаболизме в организме больного с уреимией.

При ХПН отмечаются существенные сдвиги в белковом составе липопротеидов, которые чаще всего представлены высокой концентрацией апо-В в составе ЛОНП и ЛНП у лиц с гиперлипотеидемией, низким содержанием апо-С-II и повышением уровня апо-С-III, низкими значениями апо-А-I и апо-А-II в составе ЛВП, уменьшением уровня апопротеина-Е. Неблагоприятное прогностическое значение в плане продолжительности жизни на гемодиализе имеют низкие концентрации апопротеина-В.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Известно, что почечная ткань обладает полным набором липолитических ферментов, необходимых для катаболизма липопротеидов [9]. Установлена способность почек человека захватывать и катаболизировать плазменные липопротеиды [130]. При динамическом наблюдении за больными с почечной патологией ряд исследователей отметили повышение концентрации ТГ плазмы крови с момента падения скорости клубочковой фильтрации до 50 мл/мин [22, 69, 125]. По мере дальнейшего ухудшения функции почек нарушения липидного обмена прогрессируют [10, 11, 32, 74]. В группе больных с билатеральной нефрэктомией, получающих лечение ГД, концентрация ТГ в плазме крови и в ЛОНП была выше, чем у пациентов с остаточной функцией почек, также находящихся на ГД [122]. Указанные факты, казалось бы, прямо свидетельствуют в пользу непосредственного участия почек в происхождении уреимической ГЛП. Однако такой подход к проблеме представлял бы собой упрощенный взгляд на патогенез нарушений липидного обмена при ХПН. Не отвергая полностью вклада самой почки в развитие уреимической ДЛП, следует отметить, что ни в одной из работ не было установлено корреляционной зависимости между уровнем азотистых метаболитов и концентрацией липидов плазмы крови. Конечно, метаболическая функция почек может оказаться наи-

более ранимой при паренхиматозных заболеваниях. Однако в этом случае становится необъяснимым отсутствие связи между этиологией почечного заболевания и выраженностью уремической ГЛП [21, 38, 67]. Наконец, в экспериментальных исследованиях при формировании почечной недостаточности с помощью нефрэктомии или путем создания анастомоза между мочевым пузырем и яремной веной (реинфузия мочи) уровень липидов крови в двух группах животных был одинаковым [83]. В настоящее время основное значение в патогенезе уремической ГЛП придается нарушению экстракренальных механизмов обмена липопротеидов.

При изучении скорости элиминации экзогенных ХМ (внутривенная нагрузка интралипидом) у больных с почечной недостаточностью было найдено отчетливое ее уменьшение как при консервативной терапии, так и при лечении ГД или ПАПД [26, 49, 50, 114]. Так как механизмы деградации экзогенных ХМ и эндогенных ЛОНП одинаковы, авторы пришли к выводу о нарушении процессов катаболизма ЛОНП при ХПН. Снижение периферической утилизации ЛОНП при уремии, вне зависимости от вида лечения, обнаружено и при изучении скорости оборота меченых ТГ [42, 126].

Более адекватные в методическом отношении исследования с использованием аутологичных ЛОНП, меченных ^{125}I , выявили снижение скорости катаболизма ЛОНП при уремии, как у больных с нормолиппротеидемией, так и с ГЛП. Однако в последней группе пациентов низкая скорость катаболизма липопротеидов сочеталась с высоким уровнем секреции ЛОНП печенью [45]. Вполне вероятно, что у отдельных

больных, наряду с уменьшением периферического катаболизма ЛОНП, имеется увеличение их синтеза, однако преобладающим механизмом является все-таки нарушение клиренса ЛП. Об этом могут свидетельствовать данные последних лет о снижении катаболизма ХМ у больных на гемодиализе как с нормо-, так и с гиперлиппротеидемией [139]. Концентрация в плазме крови промежуточных продуктов — предшественников в синтезе ХС — снижена как у больных на ГД, так и у пациентов, получающих ПАПД, что может говорить об отсутствии метаболических возможностей при ХПН для увеличения синтеза ХС [135]. Ниже будут рассмотрены конкретные механизмы, ответственные за нарушения липидного обмена при ХПН (схема).

Активность липолитических ферментов играет ключевую роль в процессах катаболизма ЛОНП. У больных с уреемией, получающих консервативную терапию, активность ЛПЛ начинает снижаться при клиренсе креатинина 20 мл/мин, причем у пациентов с ГЛП отмечаются более низкие значения активности фермента, чем при нормолиппротеидемией [19—21]. По-видимому, ЛПЛ в большей степени, чем п-ТГЛ участвует в формировании ГЛП: так, именно ее активность обратно коррелирует с уровнем ТГ плазмы крови [46]. Снижение функции п-ТГЛ у ряда больных с ХПН [37, 109], скорее всего, обуславливает накопление в плазме крови ремнантных ЛП и приводит к формированию специфической электрофоретической картины, близкой к III типу ГЛП [46].

В литературе обсуждаются конкретные причины, вызывающие снижение активности липолитических ферментов при ХПН. Рядом исследователей в плазме крови больных с уреемией был найден высокомолекулярный ингибитор ЛПЛ, который плохо удалялся на гемодиализе [111, 141]. Химическая структура высокомолекулярного ингибитора ЛПЛ не установлена, но в работах последних лет появились данные, что в плазме крови больных с ХПН накапливаются частицы, состоящие из апо-А-1 и содержащие 3% ФЛ [52]. Они имеют пре- β -электрофоретическую подвижность и при ультрацентрифугировании находятся в нелипопротеиновой фракции плазмы крови. В незначительных количествах данная фракция обнаруживается в плазме крови здоровых людей, однако при уре-

А. Уменьшение скорости катаболизма липопротеидов

1. Снижение активности липопротеидлипазы (ЛПЛ):
 - присутствие неспецифического ингибитора в крови;
 - уменьшение концентрации естественных активаторов ЛПЛ (апо-С-II);
 - увеличение концентрации естественных ингибиторов ЛПЛ (апо-С-III);
 - влияние гепаринизации на активность ЛПЛ у больных на гемодиализе;
 - резистентность ЛПЛ к действию инсулина (инсулинорезистентность ЛПЛ);
 - качественные изменения состава ЛОНП при уремии, обуславливающие их резистентность к действию ЛПЛ.
2. Снижение активности печеночной триглицеридлипазы (п-ТГЛ).
3. Снижение активности лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ).

Б. Увеличение синтеза липопротеидов

1. Преобладание углеводов в рационе больных с ХПН.
2. Поступление глюкозы в организм больного из диализирующего раствора.
3. Поступление ацетата в организм больного из диализирующего раствора.
4. Снижение бета-окисления свободных жирных кислот (СЖК) из-за дефицита карнитина.
5. Гиперинсулинемия.
6. Действие лекарственных препаратов (бета-блокаторы, мочегонные, андрогены).

Схема. Факторы патогенеза уремической дислипидемии.

мии концентрация этих частиц значительно выше. Пре- β -ЛВП — так были названы частицы — обладали выраженными ингибирующими свойствами по отношению к ЛПЛ [52]. Установлено, что замена ГД гемофильтрацией (ГФ) приводит к уменьшению ГТГ на 30–40% [61, 90] и к увеличению активности ЛПЛ [129]. Некоторые авторы объясняют это удалением при ГФ из уремической плазмы высокомолекулярного ингибитора фермента [58]. Однако не все исследователи подтверждают наличие неспецифического ингибитора ЛПЛ в плазме крови у больных с ХПН [33].

Вероятнее всего, низкая активность ЛПЛ при уремии объясняется нарушением баланса между концентрациями физиологических активаторов (апо-С-II) и ингибитора (апо-С-III) фермента. Как указывалось выше, при уремии содержание апо-С-II снижено, а апо-С-III повышено в составе ЛОНП и ЛВП, что обуславливает низкие значения коэффициента апо-С-II/апо-С-III [132]. Кроме того, имеет значение уменьшение общего пула апо-С-II вследствие уменьшения концентрации ЛВП. Многими исследователями была обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем ХС-ЛВП и концентрацией ТГ [20, 46], а также положительная зависимость между ХС-ЛВП и активностью ЛПЛ [46].

Некоторые исследователи предполагают, что при ГФ удаляется избыток апо-С-III, в результате чего восстанавливается активность ЛПЛ [33]. Предположительно в качестве ингибитора активности ЛПЛ могут выступать конечные продукты гликозилирования [33], концентрация которых в крови у больных на гемодиализе повышена [105].

С биохимической точки зрения, принято выделять две формы ЛПЛ: первая является гепаринзависимой и отражает количество фермента, связанного с эндотелием капилляров, а вторая — обуславливает общую липопротеид-липазную активность тканей и экстрагируется ацетоном [83]. У больных с ХПН, получающих регулярные сеансы ГД, частые (во время каждой процедуры) гепаринизации могут приводить к истощению запасов гепаринчувствительной ЛПЛ [19, 88]. Применение на гемодиализе вместо обычного, высокомолекулярного гепарина, низкомолекулярного, обладающего меньшей липолитической активностью [118, 119], сопровождалось уменьшением содержания в плазме крови ХС в составе ЛНП [127, 134]. Однако некоторые исследователи не подтверждают эти данные [97]. Безусловно, гепарин в генезе уремической ДЛП играет лишь вспомогательную роль. Так, например, проведение сеансов гемодиализа без гепарина, но с использова-

нием других ингибиторов свертываемости крови не сказывается существенно на активности ЛПЛ [136].

Другим физиологическим регулятором деятельности внеклеточной ЛПЛ в организме является инсулин, который оказывает стимулирующее влияние на фермент [66]. При ХПН у большинства больных отмечается снижение толерантности к глюкозе [6, 7, 12, 25, 80], сочетающееся с базальной и реактивной гиперинсулинемией [6, 80]. С учетом особенностей углеводного обмена при уремии было высказано предположение о наличии такой же резистентности ЛПЛ к активирующему влиянию инсулина в физиологических концентрациях [48, 104]. Интеграционную роль в этом процессе может играть паратгормон, который ингибирует секрецию инсулина поджелудочной железой, подавляет активность ЛПЛ [14] и путем регуляции внутриклеточного содержания кальция в адипоцитах оказывает влияние на активность липолитических процессов при ХПН [15, 106].

Уменьшение периферического катаболизма ЛОНП при ХПН может быть обусловлено изменениями в их липидном и белковом составе, в результате чего ЛП оказываются резистентными к действию липолитических ферментов (как ЛПЛ, так и п-ТГЛ). Прежде всего, следует указать на повышенную концентрацию в составе ЛОНП обогащенной сиаловой кислотой изоформы апопротеина-С-III — апо-С-III₂ [84, 98], а также увеличение доли свободного (неэтерифицированного) ХС вследствие низкой активности ЛХАТ [57]. Наличие сиалированного апопротеина-С-III в составе ЛОНП повышает их резистентность к действию липолитических ферментов [84, 98], а свободный ХС оказывает ингибирующее воздействие на ЛПЛ [70].

Другой фермент липидного метаболизма, изменение активности которого при ХПН привлекает внимание исследователей, это ЛХАТ. Снижение активности ЛХАТ описано у больных с ХПН, получающих консервативную терапию [76] или ГД [47, 107]. Предполагается, что мочевины способна ингибировать синтез фермента в печени на ранних стадиях почечной недостаточности [70]. ЛХАТ выполняет в организме две основные функции, во-первых, способствует акцепции ХС липопротеидами высокой плотности из клеток периферических тканей, во-вторых, в ходе катаболизма низкоплотных ТГ-содержащих ЛП участвует в эстерификации ХС поверхностного слоя частиц [5]. В отношении первой функции фермента при ХПН не возникает неясностей, так как низкая активность ЛХАТ объясняет снижение уровня ЛВП, особенно за счет второй подфракции ЛП [47, 70, 107]. При рассмотрении второго механизма

действия ЛХАТ некоторые вопросы остаются неуточненными, так как у здоровых людей ГТГ коррелирует с увеличением (а не с уменьшением, как при ХПН) активности фермента. Объяснения данному факту можно дать предположительно, исходя из того, что дефицит ЛХАТ ведет к увеличению концентрации свободного ХС в липопротеидной частице, который ингибирует активность ЛПЛ, вследствие чего страдает периферический катаболизм ЛОНП. Однако экспериментальные исследования на этот счет в доступной нам литературе не встретились.

При всей неоспоримости фактов, свидетельствующих о нарушении периферической утилизации ЛП при уремии, у определенной части больных имеется, по-видимому, увеличение их синтеза, что подтверждается данными изучения кинетики меченых ЛОНП [121]. Увеличению синтеза ТГ в печени может способствовать высокоуглеводистая диета больных с ХПН. При первичной ГТГ было показано, что повышенное потребление углеводов с пищей приводит к увеличению концентрации ТГ сыворотки крови [65]. В ряде работ было изучено влияние диеты с низким и высоким содержанием углеводов на уровень липидов сыворотки крови у больных с ХПН. Было установлено, что диета с низким содержанием углеводов способствует уменьшению секреции ЛОНП печенью, а высокоуглеводистый рацион приводит к увеличению синтеза липидов и ЛП [43, 121].

Некоторые факторы, потенциально способные оказывать влияние на уровень липидов плазмы крови у больных с ХПН, связаны с характером проводимой терапии по экстракорпоральному очищению крови (ГД или ПАПД). О возможной роли гепарина в истощении запасов гепаринчувствительной ЛПЛ на ГД уже говорилось. Среди других факторов следует указать на присутствие глюкозы и ацетата в диализирующем растворе, а также на уменьшение запасов карнитина в организме. В ряде работ показано, что поступление глюкозы в организм больного из диализирующего раствора способствует прогрессированию ГТГ [4, 55]. Однако концентрация глюкозы в современных прописях диализирующего раствора близка к физиологической норме, что не может вызвать каких-либо метаболических сдвигов в организме [98]. Очевидно, наибольшее значение принадлежит глюкозе как гиперлипидемическому фактору при использовании перитонеального диализа, где она является одним из существенных источников потребляемых калорий [98]. В этом случае абсорбированная в значительных количествах глюкоза приводит к гиперинсулинемии и увеличению липогенеза в печени и жировой ткани [95, 98].

Ряд исследователей обращают внимание на возможное участие ацетата в генезе уремической ГЛП, так как в организме больных с ХПН, получающих регулярные сеансы гемодиализа, он может использоваться для синтеза кетонных тел, ТГ и, возможно, ХС [75]. В экспериментальных исследованиях было показано, что у животных с уреимией увеличено включение экзогенного ^{14}C -ацетата во вновь синтезируемые ТГ и ХС плазмы крови и тканей [54, 110]. Вместе с тем, только в одном клиническом исследовании было показано, что через 8 мес после замены ацетата на бикарбонат в диализирующем растворе отмечалось снижение ГТГ у больных с IV типом ГЛП [71].

Определенную роль в генезе уремической ГЛП у больных на ГД играет карнитин. Карнитин является переносчиком СЖК в форме ацилкарнитиновых соединений из цитозоля через мембрану митохондрий к месту их β -окисления [112]. Дефицит карнитина приводит к увеличению концентрации СЖК в плазме крови, в результате чего активизируется синтез липидов в печени. Пониженное содержание карнитина в организме наблюдается только у больных с ХПН, получающих ГД. Связано это с потерями карнитина через диализную мембрану [36], с низким содержанием его в пищевом рационе [60, 142] и со снижением синтеза в печени и почках [78, 100]. У больных с ХПН, получающих консервативную терапию или перитонеальный диализ, уровень карнитина в плазме крови и тканях, как правило, в норме, так как потери его с мочой или через брюшину в диализат невелики [100, 108]. Внутривенное введение L-карнитина сопровождается снижением концентрации ТГ [72, 142]. Такой же умеренный гиполипидемический эффект достигается при добавлении карнитина в диализат [77, 138]. Однако применение больших доз карнитина может приводить к росту концентрации ТГ в сыворотке крови больных с уреимией. Это объясняется тем, что избыточные количества карнитина способствуют обратному переносу ацетил-КоА через митохондриальную мембрану в цитозоль, где из него вновь синтезируются СЖК, поступающие затем в печень — место синтеза ТГ [140].

В увеличении синтеза липопротеидов в печени при ХПН предполагается участие инсулина. В 1968 г. J.D.Bagdade [29] сообщил о наличии положительной корреляционной зависимости между уровнем инсулина натощак и концентрацией ТГ в сыворотке крови больных с ХПН, получающих лечение ГД, впоследствии данные корреляционные взаимоотношения были подтверждены в большинстве исследований. Принципиальное участие инсулина в интенсификации синтеза ТГ доказано в эксперимен-

тальных работах с использованием срезов печени крыс [101]. Вместе с тем, при ХПН у человека данный механизм ГЛП нельзя признать ведущим, так как далеко не у всех больных выявляется гиперинсулинемия [7, 12]. По-видимому, он является актуальным у больных с диабетическим гломерулосклерозом, либо у пациентов, получающих ПАПД. В последнем случае гиперинсулинемия является ответной реакцией на поступление дополнительных количеств глюкозы в организм больного из диализирующего раствора. Вполне допустимо предположить, что в данной ситуации будет проследиваться синергизм в действии двух факторов: гиперинсулинемии и гипергликемии.

Выраженность уремической ГЛП и темпы ее прогрессирования в ряде случаев могут зависеть от проводимой фармакотерапии. Применение β -блокаторов (особенно неселективных) сопровождается повышением концентрации ТГ плазмы крови и ТГ-ЛОНП, снижением уровня ХС-ЛВП [99, 102], что связано с ингибированием активности ЛПЛ [102]. Селективные β -блокаторы и препараты с внутренней симпатомиметической активностью обладают меньшим гиперлипидемическим действием. Короткие курсы лечения петлевыми диуретиками или тиазидами сопровождаются увеличением концентраций ХС, ТГ плазмы крови и ХС-ЛНП и ТГ-ЛОНП [17, 81]. Андрогены способствуют увеличению синтеза ЛОНП в печени [3].

Таким образом, патогенез уремической дислипидемии является результатом совместного действия целого ряда факторов, обусловленных как самим патологическим процессом (почечной недостаточностью), так и имеющих ятрогенное происхождение (гемодиализ, медикаменты, диета и пр.). Общим в патогенезе липидных нарушений является снижение периферической утилизации низкоплотных ЛП, однако у отдельных пациентов с выраженной ГЛП имеет значение увеличение синтеза ЛП в печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Г.И., Стороженко А.А. Состояние липидного обмена при остром и хроническом гломерулонефрите // *Клин. мед.*—1974.—Т. 52, № 1.—С. 70—74.
- 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.
- Герасимова Е.Н. Дислипидемии и гормоны в плазме крови мужчин 40—59 лет // *Дислипидемии и ишемическая болезнь сердца* / Ред. Е.И. Чазов, А.Н. Климов: АМН СССР.—М.: Медицина, 1980.—С. 83—100.
- Ермоленко В.М. Хронический гемодиализ.—М.: Медицина, 1982.—278 с.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз (серия «Практическая медицина»).—СПб.: Питер Пресс, 1995.—304 с.
- Кожевников А.Д. Углеводный обмен при хронической почечной недостаточности // *Хроническая почечная недостаточность* / Ред. С.И. Рябов.—Л.: Медицина, 1976.—С. 295—314.
- Крячко А.А., Ермоленко В.М., Трикашный А.А., Тауновский В.А. Механизмы нарушения углеводного и липидного обмена у больных с терминальной уреимией // *Вестн. АМН СССР.*—1980.—№ 6.—С. 17—22.
- Кучинские З.З. Состав, концентрация и величина фракций липопротеидов очень низкой плотности и субфракций липопротеидов очень низкой плотности сыворотки крови больных с хронической почечной недостаточностью // *Вопр. мед. химии.*—1985.—Т. 31, № 5.—С. 91—95.
- Никифорова Н.В. Роль липидов в жизнедеятельности почек // *Тер. арх.*—1981.—Т. 53, № 6.—С. 128—132.
- Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Анищенко В.М. Оценка показателей метаболизма липидов у больных с хронической почечной недостаточностью // *Врач. дело.*—1981а.—№ 1.—С. 32—35.
- Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Анищенко В.М. Изменение метаболизма липидов в эволюции гломерулонефрита // *Врач. дело.*—1981б.—№ 8.—С. 85—88.
- Славнов В.Н., Баран Е.Я., Демина Т.Г. и др. Глюкозотолерантный тест и секреция инсулина у больных хронической почечной недостаточностью // *Тер. арх.*—1981.—Т. 53, № 6.—С. 49—50.
- Смирнов А.В. Клиническое значение и характеристика дислипидемий при различных клинко-морфологических вариантах гломерулонефрита // *Дис. ... канд. мед. наук.*—Л., 1985.
- Akmal M., Kasim S.E., Soliman A.R., Massry S.G. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure // *Kidney Int.*—1990.—Vol. 37, № 3.—P. 854—858.
- Akmal M., Perkins S., Kasim S.E. et al. Veramil prevents chronic renal failure-induced abnormalities in lipid metabolism // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22, № 1.—P. 158—163.
- Alsayed N., Rebouret R. Abnormal concentrations of CII, CIII, and E apolipoproteins among apolipoprotein B-containing, B-free, and apo A-1-containing lipoprotein particles in hemodialysis patients // *Clin. Chem.*—1991.—Vol. 37, № 3.—P. 387—393.
- Ames R.P. The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. II. Non-diuretic drugs // *Drugs.*—1986.—Vol. 32, № 2.—P. 335—357.
- Appel G. Lipid abnormalities in renal disease // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 39.—P. 169—183.
- Applebaum-Bowden D., Goldberg A.P., Hazzard W.R. et al. Postheparin plasma triglyceride lipases in chronic hemodialysis: Evidence for a role for hepatic lipase in lipoprotein metabolism // *Metabolism.*—1979.—Vol. 28, № 9.—P. 917—924.
- Asayama K., Ito H., Nokahara C.H. et al. Lipid profiles and lipase activities in children and adolescents with chronic renal failure treated conservatively or with hemodialysis or transplantation // *Pediat. Res.*—1984.—Vol. 18, № 8.—P. 783—788.
- Attman P.O. Hyperlipoproteinemia in renal failure: pathogenesis and perspectives for intervention // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8.—P. 294—295.
- Attman P.O., Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia—relation to renal function and dialysis // *Nephron.*—1991а.—Vol. 57.—P. 401—410.
- Attman P.O., Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency // *Kidney Int.*—1991б.—Vol. 39, Suppl. 31.—P. 16—23.
- Attman P.O., Alaupovic P., Gustafson A. Serum apolipoprotein profile of patients with chronic renal failure // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 32, № 3.—P. 368—375.
- Attman P.O., Alaupovic P., Tavella M., Knight-Gibson C. Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipopro-

- tein density classes in patients with chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, № 1.—P. 63—69.
26. Attman P.O., Gustafson A. Lipid and carbohydrate metabolism in uraemia // *Europ. J. clin. Invest.*—1979.—Vol. 9, № 4.—P. 285—291.
27. Auguet T., Senti M., Rubies—Prat J. et al. Serum lipoprotein(a) concentration in patient with chronic renal failure receiving haemodialysis: influence of apolipoprotein(a) genetic polymorphism // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, № 10.—P. 1099—1103.
28. Avram M.M., Golwasser P., Burrell D.E. et al. The uremic dyslipidemia: a cross-sectional and longitudinal study // *Amer. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 20, № 4.—P. 324—335.
29. Bagdade J.D. Lipemia, a sequela of chronic renal failure and hemodialysis // *Amer. J. Clin. Nutr.*—1968.—Vol. 21.—P. 426—429.
30. Bagdade J.D. Uremic lipemia: An unrecognized abnormality in triglyceride production or removal // *Arch. Intern. Med.*—1970.—Vol. 126, № 5.—P. 875—881.
31. Barbagallo C.M., Aversa M.R., Sparacino V. et al. Lipoprotein(a) levels in end-stage renal failure and renal transplantation // *Nephron.*—1993.—Vol. 64, № 4.—P. 560—564.
32. Bergesio F., Monzani G., Ciuti R. et al. Lipids and apolipoproteins change during progression of chronic renal failure // *Clin. Nephrol.*—1992.—Vol. 38, № 5.—P. 264—270.
33. Blankstijn P.J., Joles J.A., Koomans H.A. Does the modality of haemodialysis treatment affect lipoprotein composition? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, № 1.—P. 14—16.
34. Boerwinkle E., Menzel 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.
35. Boeschoten E.W., Zuyderhoudt F.M.J., Krediet R.T., Arsz L. Changes in weight and lipid concentrations during CAPD treatment. // *Pertion. Dial. Int.*—1988.—Vol. 8, № 1.—P. 19—24.
36. Bohmer T., Bergrem H., Eklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure // *Lancet.*—1978.—Vol. 1, № 8056.—P. 126—128.
37. Bolzano K., Krempler F., Sandhofer F. Hepatic and extrahepatic triglyceride lipase activity in uremic patients on chronic hemodialysis // *Europ. J. clin. Invest.*—1978.—Vol. 8, № 3.—P. 289—293.
38. Brunzell J.D., Alberts J.J., Haas L.B. et al. Prevalence of serum lipid abnormalities in chronic hemodialysis // *Metabolism.*—1977.—Vol. 26, № 8.—P. 903—910.
39. Brynger H., Brauner F.R., Chanter C. Combined report of regular dialysis and transplantation in Europe, X. 1979 // *Proc. Europ. Dial. Transplant. Ass.*—1980.—Vol. 17.—P. 2—86.
40. Cachera C., Kandoussi A., Equagoo K. et al. Evaluation of apolipoprotein A-1 containing particles in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis // *Amer. J. Nephrol.*—1990.—Vol. 10, № 2.—P. 171—172.
41. 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.
42. Cattran D.C., Fenton S.S.A., Wilson D.R., Steiner G. Defective triglyceride removal in lipemia associated with peritoneal dialysis and haemodialysis // *Ann. Intern. Med.*—1976.—Vol. 85, № 1.—P. 29—33.
43. 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.
44. Chan M.K. Lipid metabolism in renal failure // *Clin. Biochem.*—1990.—Vol. 23, № 1.—P. 61—65.
45. Chan P.C.K., Persaud I., Varghese Z. et al. Apolipoprotein B turnover in dialysis patients: Its relationship to pathogenesis of hyperlipidemia // *Clin. Nephrol.*—1989.—Vol. 31, № 2.—P. 88—95.
46. Chan M.K., Persaud I., Varghese Z., Moorhead I.F. Pathogenetic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients // *Kidney Int.*—1984a.—Vol. 25, № 5.—P. 812—818.
47. Chan M.K., Ramdial L., Varghese Z. et al. Plasma lecithin-cholesterol acyltransferase activities in uremic patients // *Clin. Chim. Acta.*—1982a.—Vol. 119, № 1—2.—P. 65—72.
48. Chan M.K., Varghese Z., Moorhead I.F. Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation // *Kidney Int.*—1981.—Vol. 19, № 5.—P. 625—637.
49. Chan M.K., Varghese Z., Persaud I.W. et al. Fat clearance before and after heparin in chronic renal failure — hemodialysis reduces post-heparin fractional clearance rates of intralipid // *Clin. Chim. Acta.*—1980.—Vol. 108, № 1.—P. 95—101.
50. Chan M.K., Varghese Z., Persaud I.W. et al. Hyperlipoproteinemia in patients on maintenance hemo- and peritoneal dialysis: The relative pathogenetic roles of triglyceride removal // *Clin. Nephrol.*—1982b.—Vol. 17, № 4.—P. 183—190.
51. Chan M.K., Persaud J.W., Ramdial L. et al. Hyperlipoproteinemia in untreated nephrotic syndrome, increased production or decreased removal? // *Clin. Chim. Acta.*—1981.—Vol. 117, № 5.—P. 317—323.
52. Cheung A.K., Parker C.J., Ren K., Iverius P.H. Increased lipase inhibition in uremia: Identification of pre-B-HDL as a major inhibitor in normal and uremic plasma // *Kidney Int.*—1996.—Vol. 49, № 5.—P. 1360—1371.
53. Cramp D.G., Tickner T.R., Varghese Z. et al. Plasma lipoprotein patterns in patients receiving dialysis therapy for chronic renal failure // *Clin. Chim. Acta.*—1977.—Vol. 76, № 2.—P. 233—236.
54. Davidson W.D., Rorke S.T., Luke S.S., Morin R.J. Comparison of acetate-1-¹⁴C-metabolism in uremic and nonuremic dogs // *Amer. J. Clin. Nutr.*—1978.—Vol. 31, № 10.—P. 1897—1902.
55. Daubresse J.C., Lerson G., Plomteux G. et al. Lipids and lipoproteins in chronic uremia. A study of the influence of regular hemodialysis // *Eur. J. Clin. Invest.*—1976.—Vol. 6, № 2.—P. 159—166.
56. Dieplinger H., Lackner C., Kronenberg F. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism // *J. clin. Invest.*—1993.—Vol. 91, № 2.—P. 397—401.
57. Dieplinger H., Schoenfeld P.Y., Fielding Ch. J. Plasma cholesterol metabolism in end-stage renal disease // *J. clin. Invest.*—1986.—Vol. 77, № 4.—P. 1071—1083.
58. Di Giulio S., Lacour B., Man N.K. et al. Post heparin lipolytic activity in uremic patients treated by hemofiltration // *Contrib. Nephrol.*—1986.—Vol. 29.—P. 143—152.
59. Drucke T., Lacour B., Rouillet J.B., Funck-Brentano J.L. Recent advances in factors that alter lipid metabolism in chronic renal failure // *Kidney Int.*—1983.—Vol. 24, Suppl. 16.—P. 134—138.
60. Druml W., Laggner A., Lenz K. Fettstoffwechsel und Fettverwertung bei Niereninsuffizienz // *Infusionsther. Klin. Ernahr.*—1983.—Bd. 10, № 4.—S. 206—212.
61. Dumler F., Stalla K., Mohini R. et al. Clinical experience with short-term hemodialysis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 19, № 1.—P. 49—56.
62. Duval F., Frommeherz K., Atger V. et al. Influence of end-stage renal failure on concentrations of free apolipoprotein A-1 in serum // *Clin. Chem.*—1989.—Vol. 35, № 6.—P. 963—966.
63. Elisaf M., Bairaktari H., Tzallas C. et al. Lipid parameters including Lp(a) in hemodialysis patients // *Renal Failure.*—1994.—Vol. 16, № 4.—P. 501—509.

64. Elisaf M., Bairaktari H., Tzallas Ch.S. et al. Atherogenic lipid and lipoprotein parameters in hemodialysis patients // *Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 24, № 11.—P. 642—650.
65. Farquhar J.W., Frank A., Gross R.C., Reaven G.M. Glucose, insulin and triglyceride responses to high and low carbohydrate diets in man // *J. clin. Invest.*—1966.—Vol. 45, № 10.—P. 1648—1656.
66. (Felig Ph.) Фелиг Ф. Эндокринная часть поджелудочной железы: Сахарный диабет // *Эндокринология и метаболизм* / Ред. Ф.Фелиг, Дж.Д.Бакстер, А.Е.Бродус, Л.А.Фроммен.—М.: Медицина, 1985.—С.7—171.
67. Felts J.M., Zacherle B., Childress G. Lipoprotein spectrum analysis of uremic patients maintained on chronic hemodialysis // *Clin. Chim. Acta.*—1979.—Vol. 93, № 1.—P. 127—134.
68. Feussner G., Bonrmer J., Ziegler R. Severe Type III hyperlipoproteinemia in two patients maintained on chronic hemodialysis // *Klin. Wschr.*—1990.—Bd. 68, № 2.—S. 65—70.
69. Frank W.M., Rao T.K.S., Manis Th. et al. Relationship of plasma lipids to renal function and length of time on maintenance hemodialysis // *Amer. J. Clin. Nutr.*—1978.—Vol. 31, № 10.—P. 1886—1892.
70. Gillett M.P.T., Teeixira V., Dimenstein R. Decreased plasma lecithin cholesterol acyltransfer and associated changes in plasma and red cell lipids in uremia // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, № 5.—P. 407—411.
71. Giorcelli G., Dalmasso F., Bruno M. et al. RTD with acetate-free bicarbonate buffered dialysis fluid: long-term effects on lipid pattern acid-base balance and oxygen delivery // *Kidney Int.*—1979.—Vol. 16, № 2.—P. 223.
72. Glogglar A., Bulla M., Furst P. Effect of low dose supplementation of L-carnitine on lipid metabolism in hemodialyzed children // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 36, Suppl. 27.—P. 256—258.
73. Graziani M.S., Zanolla L., Righetti G. et al. Distribution of CII and CIII peptides in lipoprotein classes: methods and clinical significance // *Clin. Chem.*—1994.—Vol. 40, № 5.—P. 240—244.
74. Grutzmacher P., Marz W., Peschke B. et al. Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of chronic renal disease // *Nephron.*—1988.—Vol. 50, № 1.—P. 103—111.
75. Guarnieri G.F., Carretta R., Toigo G., Campanacci L. Acetate intolerance in chronic uremic patients // *Nephron.*—1979.—Vol. 24, № 5.—P. 212—216.
76. Guarnieri G.F., Moracchiello M., Campanacci L. et al. Lecithincholesterol acyltransferase (LCAT) activity in chronic uremia // *Kidney Int.*—1978.—Vol. 13, Suppl. 8.—P. S26—S30.
77. Guarnieri G., Toigo G., Crapesi L. et al. Metabolic effects of supplementation of L-carnitine in the dialysate of patients treated with acetate hemodialysis // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 36, Suppl. 27.—P. 247—255.
78. Guder W.G., Wagner S. The role of the kidney in carnitine metabolism // *J. clin. Chem. clin. Biochem.*—1990.—Vol. 28, № 5.—P. 347—350.
79. Haffner S.M., Gruber K.K., Aldrete G.Jr. et al. Increased lipoprotein(a) concentrations in chronic renal failure // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1992.—Vol. 3, № 5.—P. 1156—1162.
80. Hager S.R. Insulin resistance of uremia // *Amer. J. Kidney Dis.*—1989.—Vol. 24, № 4.—P. 272—276.
81. Hansson L. The future of pharmacological therapy for risk factor reduction hypertension // *Drugs.*—1988.—Vol. 36, Suppl. 3.—P. 110—114.
82. Heiman P., Josephson M.A., Fellner S.K. et al. Elevated lipoprotein(a) levels in renal transplantation and hemodialysis patients // *Amer. J. Nephrol.*—1991.—Vol. 11, № 6.—P. 470—474.
83. Heuck C.C., Ritz E. Hyperlipoproteinemia in renal insufficiency // *Nephron.*—1980.—Vol. 25, № 1.—P. 1—7.
84. Holdsworth G., Stocks J., Dodson P., Galton D.J. An abnormal triglyceride-rich lipoprotein containing excess sialylated apolipoprotein CIII // *J. clin. Invest.*—1982.—Vol. 69, № 4.—P. 932—939.
85. Hopkins P.N., Williams R.R. A survey of 246 suggested coronary risk factors // *Atherosclerosis.*—1981.—Vol. 40, № 1.—P. 1—52.
86. Horkko S. Metabolism of low-density lipoprotein in patients with chronic renal failure // *Acta Univ. Oulu.*—1994a.—Vol. 289, № 289.—P. 1—79.
87. Horkko S., Huttunen K., Laara E. et al. Effects of three treatment modes on plasma lipids and lipoproteins in uremic patients // *Amer. J. Nephrol.*—1994b.—Vol. 26, № 4.—P. 271—282.
88. Ibels S.L., Reardon H.F., Nestel P.S. Plasma post-heparin lipolytic activity and triglyceride clearance in uremic and hemodialysis patients and renal allograft recipients // *J. Lab. clin. Med.*—1976.—Vol. 87, № 4.—P. 648—658.
89. Irish A.B., Simons L.A., Savdie E. et al. Lipoprotein(a) levels in chronic renal disease states, dialysis and transplantation // *Aust. New. Zealand. J.*—1992.—Vol. 22, № 3.—P. 243—248.
90. Josephson M.A., Fellner S.K., Dasgupta A. Improved lipid profiles in patients undergoing high flux hemodialysis. // *Amer. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 20.—P. 361—366.
91. Joven J., Rubies-Prat J., Espinel E. et al. Apoprotein A-1 and high density lipoprotein subfractions in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis // *Nephron.*—1985.—Vol. 40, № 4.—P. 451—454.
92. Joven J., Vilella E., Ahmad S. et al. Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 43, № 2.—P. 410—418.
93. Kandoussi A., Cachera C., Pagniez J.C. et al. Plasma level of lipoprotein Lp(a) is high in predialysis or hemodialysis but not CARD // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42, № 2.—P. 424—425.
94. Kaysen G.A. Hyperlipidemia of chronic renal failure // *Blood Purif.*—1994.—Vol. 12, № 1.—P. 60—67.
95. Klim R.A., Williams D.N. Effects of glucose-containing peritoneal-dialysis solutions on rates of lipogenesis in vivo in the liver, brown and white adipose tissue of chronic uremic rats // *Biochem. J. (Cellular aspects).*—1983.—Vol. 214, № 2.—P. 459—464.
96. Kronenberg F., Koning P., Neyer U. et al. Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1995a.—Vol. 6, № 1.—P. 110—120.
97. Kronenberg F., Koning P., Neyer U. et al. Influence of various heparin preparations on lipoproteins hemodialysis patients: A multicenter study // *Thromb. Haemost.*—1995.—Vol. 774, № 4.—P. 1025—1028.
98. Lacour B., Drueke T. Lipid metabolism and endocrine disturbances in uremia. Textbook of nephrology / Ed. S.G.Massry, R.J.Glasscock. 3rd Ed.—1995, Williams & Wilkins, Baltimore, USA.—Vol. 2.—P. 2025.
99. Lardinois C.K., Neuman S.L. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins // *Arch. Intern. Med.*—1988.—Vol. 148.—P. 1280—1288.
100. Leschke M., Rumpf K.W., Eiseihauer T. et al. Serumspiegel und urinausscheidung von L-carnitin bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion // *Klin.Wschr.*—1984.—Bd. 62, № 6.—S. 274—277.
101. Letarte J., Fraser T.R. Stimulation by insulin of the incorporation of U¹⁴C-glucose into lipids released by the liver // *Diabetologia.*—1969.—Vol. 5, № 5.—P. 358—359.
102. Lijnen P. Biochemical mechanisms involved in the β -blocker-induced changes in serum lipoproteins // *Amer. Heart. J.*—1992.—Vol. 124.—P. 549—556.
103. 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.
104. Mak R.H.K., De Fronzo R.A. Glucose and insulin metabolism in uremia // *Nephron.*—1992.—Vol. 61, № 4.—P. 377—382.

105. Makita Z., Bucala R., Rayfield E.J. et al. Reactive glycosylation endoproducts in diabetic uremia and treatment of renal failure // *Lancet*.—1994.—Vol. 343, № 8912.—P. 1519—1522.
106. Massry S.G. Parathyroid hormone as a uremic toxin. Ch.68 Pathogenesis of uremic toxicity. Part 1. / *Textbook of Nephrology* / Ed. by Massry S.G., Glasscock R.J., 3rd ed.—Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.—P. 1270—1303.
107. McLeod R., Reeve E., Frohlich J. Plasma lipoproteins lecithin: Cholesterol acyltransferase distribution in patients on dialysis // *Kidney Int.*—1984.—Vol. 25, № 4.—P. 683—688.
108. Moorthy A.V., Rosenblum M., Rajaram., Shug A.L. A comparison of plasma and muscle carnitine levels in patients on peritoneal or hemodialysis for chronic renal failure // *Amer. J. Nephrol.*—1983.—Vol. 3, № 4.—P. 205—208.
109. Mordasini R., Frey F., Flury W. et al. Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patients // *New Engl. J. Med.*—1977.—Vol. 297, № 25.—P. 1362—1366.
110. Morin R.J., Srikantiah H.V., Davidson W.D. Effect of uremia on incorporation of acetate into rat plasma and tissue lipids // *Metabolism*.—1980.—Vol. 29, № 4.—P. 311—316.
111. Murase T., Cattran D.C., Rubenstein R., Steiner G. Inhibition of lipoprotein lipase by uremic plasma, a possible cause of hypertriglyceridemia // *Metabolism*.—1975.—Vol. 24, № 11.—P. 1279—1286.
112. (Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W.) Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2-х томах. Т. 1. / Пер. с англ.—М.: Мир, 1993.—С. 225—237.
113. Nestel P.J., Fidge N.H., Tan M.H. Increased lipoprotein-remnant formation in chronic renal failure // *New Engl. J. Med.*—1982.—Vol. 307, № 6.—P. 329—333.
114. Norbek H.E. Serum lipoproteins in chronic renal failure // *Acta Med. Scand.*—1981.—Suppl. 649.—P. 1—49.
115. Norbeck H.E., Walldins G. Fatty acid composition of serum adipose tissue lipids in males with chronic renal failure relations to serum lipoproteins and clinical factors // *Acta med. Scand.*—1982.—Vol. 211, № 1—2.—P. 75—82.
116. Ohashi H., Oda H., Matsuno Y. et al. Lp(a) lipoprotein in patients on maintenance hemodialysis — a study from apo(a) isoform // *Nippon. Jingo Gokkai Shi. Japan. J. Nephrol.*—1993.—Vol. 35, № 7.—P. 823—828.
117. Paragh G., Balogh Z., Matyus J. et al. Lipid abnormalities in uraemic patients on chronic haemodialysis // *Acta Med. Hungarica*.—1992—93.—Vol. 49, № 3—4.—P. 207—217.
118. Persson E., Nordenstrom J., Hagenfeldt L., Nilsson-Ehle P. Plasma lipolytic activity after subcutaneous administration of heparin and low molecular weight heparin fragment // *Thromb. Res.*—1987.—Vol. 46.—P. 697—704.
119. Persson E., Nilsson-Ehle P. Release of lipoprotein lipase and hepatic lipase activities. Effects of heparin and low molecular weight heparin fragment // *Scand. J. clin. Invest.*—1990.—Vol. 50, № 8.—P. 43—49.
120. Ponticelli C., Barbi G., Contapuppi A. et al. Lipid abnormalities in maintenance dialysis patients and renal transplant recipients // *Kidney Int.*—1978.—Vol. 13, Suppl. 8.—P. 72—78.
121. Reaven G.M., Swenson R.S., Sanfelippo M.L. An inquiry into mechanism of hypertriglyceridemia in patients with chronic renal failure // *Amer. J. Clin. Nutr.*—1980.—Vol. 33, № 7.—P. 1476—1484.
122. Robert D., Jeanmonod R., Favre H. et al. Changes in lipoproteins induced by the remnant kidney tissue or nephrectomy in chronic uremic patients treated by hemodialysis // *Metabolism*.—1989.—Vol. 38, № 6.—P. 514—521.
123. Rostand S.G., Gretes J.C., Kirk K.A. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis // *Kidney Int.*—1979.—Vol. 16, № 5.—P. 600—611.
124. Saku K., Sata T., Naito S., Arakawa K. Lipoprotein and apolipoproteins losses during continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Nephron*.—1989.—Vol. 51, № 2.—P. 220—224.
125. Samuelsson O., Attman P.O., Knight-Gibson C. Lipoprotein abnormalities without hyperlipidaemia in moderate renal insufficiency // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9, № 11.—P. 1580—1585.
126. Savdie E., Gibson J.C., Crawford G.A. et al. Impaired plasma triglyceride clearance as a feature of both uremic and posttransplant triglyceridemia // *Kidney Int.*—1980.—Vol. 18, № 6.—P. 774—782.
127. Schmitt Y., Schneider H. Low-molecular-weight heparin (LMWH): influence on blood lipids in patients on chronic haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993a.—Vol. 8, № 5.—P. 438—442.
128. Senti M., Romero R., Pedro-Botet J. et al. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 41, № 5.—P. 1394—1399.
129. Seres D.C., Strain G.W., Hashim S.A. et al. Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1993.—Vol. 3.—P. 1409—1415.
130. 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.
131. Siamopoulos K.C., Elisaf M.S., Bairaktari H.T. Lipid parameters including lipoprotein (a) in patients undergoing CAPD and hemodialysis // *Peritoneal Dial. Int.*—1995.—Vol. 15, № 8.—P. 342—347.
132. Stapanian I., Felts J.M., Zacherle B. Apoprotein composition of plasma lipoproteins in uremic patients on hemodialysis // *Clin. chim. Acta*.—1979.—Vol. 93, № 1.—P. 135—143.
133. Steele J., Billington T., Janus E., Moran J. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins A-1 and B and apolipoprotein losses in continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Atherosclerosis*.—1989.—Vol. 79, № 1.—P. 47—50.
134. Stenvinkel P. Low molecular weight heparin: does it favourably affect lipid levels? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10, № 1.—P. 16—18.
135. Sutherland W.H., Walker R.J., Ball M.J. et al. Cholesterol precursor concentration in plasma from patients with chronic renal failure or kidney grafts // *Clin. Nephrol.*—1995.—Vol. 43, № 6.—P. 392—398.
136. Teroaka J., Matsui N., Nakabawa S. The role of heparin in the changes of lipid patterns during a single hemodialysis // *Clin. Nephrol.*—1982.—Vol. 17, № 7.—P. 96—99.
137. Tsukamoto Y., Wakabayashi Y., Okubo M., Marumo F. Abnormal lipid profiles at various stages of uremia // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1989.—Vol. 4, Suppl. 3.—P. 142—145.
138. Vasha G.M., Giorcelli G., d'Iddio S. et al. L-carnitine addition to dialysis fluid // *Nephron*.—1989.—Vol. 51, № 2.—P. 237—242.
139. Weintraub M., Burstein A., Rasin T. et al. Severe defect in clearing post prandial chylomicron remnants in dialysis patients // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42, № 5.—P. 1247—1252.
140. Weschler A., Aviram H., Levin H. et al. High dose of L-carnitine increases platelet aggregation and plasma triglyceride levels in uremic patients on hemodialysis // *Nephron*.—1984.—Vol. 38, № 2.—P. 120—124.
141. Yukawa S., Tone Y., Sonobe M. et al. Study on the inhibitory effect of uremic plasma on lipoprotein lipase // *Nippon Jinzo Gakkai Shi. Japan J. Nephrol.*—1992.—Vol. 34, № 9.—P. 979—985.
142. Zachwieja J., Duran M., Joles J.A. et al. Amino acid and carnitine supplementation in haemodialysed // *Pediatr. Nephrol.*—1994.—Vol. 8, № 6.—P. 739—743.