

© И.В.Мухин, 2003
УДК 616.611-002.78-08

И.В. Мухин

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЛОВАСТАТИНА ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

I.V. Mukhin

HYPOLIPIDEMIC EFFECT OF LOVASTATIN IN GOUTY GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра терапии Донецкого государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить результаты влияния патогенетической терапии подагрического иммунокомплексного гломерулонефрита, а также монотерапии ловастатином и их комбинации на состояние липидного обмена. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 73 больных с подагрическим гломерулонефритом. 63 человека получали традиционное лечение, 5 - монотерапию ловастатином, 5 - традиционное лечение в сочетании с ловастатином. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Патогенетическая терапия не оказывала полноценного влияния на состояние липидного спектра сыворотки крови больных. Монотерапия ловастатином не снижала уровень общего холестерина, хотя достаточно эффективно уменьшала концентрацию триглицеридов и липопротеидов низкой и очень низкой плотности. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Для полноценного гиполипидемического лечения и адекватного торможения дальнейшего прогрессирования гломерулонефрита оптимальным является комбинация патогенетического лечения с ловастатином.

Ключевые слова: подагрический гломерулонефрит, гиперлипидемия, гиполипидемическая терапия, ловастатин.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess results of the influence of pathogenetic therapy of gouty immune complex glomerulonephritis as well as monotherapy with lovastatin and their combination on the state of lipid metabolism. **PATIENTS AND METHODS.** 73 patients with gouty glomerulonephritis were examined, 63 of them were treated by traditional methods, 5 - received monotherapy with lovastatin, 5 - traditional treatment in combination with lovastatin. **RESULTS.** The pathogenetic therapy failed to have valuable effect on the state of blood serum lipid spectrum. Monotherapy with lovastatin failed to decrease the total cholesterol level, although it effectively reduced the concentration of triglycerides and low and very low density lipoproteins. **CONCLUSION.** A combination of the pathogenetic treatment with lovastatin was found to result in optimally valuable hypolipidemic treatment and adequate inhibition of further progress of glomerulonephritis.

Key words: gouty glomerulonephritis, hyperlipidemia, hypolipidemic therapy, lovastatin.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость подагрой за последнее десятилетие неуклонно увеличивается. В странах Западной Европы и США ею болеют около 2% взрослого населения, а среди мужчин старше 55 лет – более 6% [1-4]. Различные типы подагрической нефропатии диагностируются у 23-100% больных подагрой, в том числе уже в дебюте заболевания [4, 5].

При первичной подагре без поражения почек нарушения липидного обмена встречаются у 40-100% больных, при этом преобладают 2б и 4 типы гиперлипидемии, значительно реже – 2а, а триглицеридемия при этом коррелирует со степенью тяжести заболевания [4]. Подагрический иммунокомплексный гломерулонефрит встречается в среднем у 10-18% больных подагрической нефропатией, и в ряде случаев протекает с нефротическим синдромом (6,8%) [4]. При его развитии основными биохимическими маркерами гиперли-

пидемии являются гиперхолестеринемия и резко выраженная гипертриглицеридемия, а на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) еще и увеличение продукции, и снижение деградации липопротеидов низкой плотности [1, 4].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке гиполипидемического эффекта ловастатина при подагрическом гломерулонефрите.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 73 больных (64 мужчин и 9 женщин) подагрическим гломерулонефритом, наличие которого было подтверждено в 21 случае при помощи прижизненного морфологического исследования почечной ткани. У 18 (85,7%) больных посредством световой микроскопии был установлен мезангиопролиферативный вариант гломерулонефрита, а у 3 (14,3%) – мезангиокапиллярный. У 20 (27,4%) больных гломерулонефрит протекал с нефротическим синдромом.

Больные были распределены на 3 группы. В 1-ю включены 63 пациента, получающие традиционное патогенетическое лечение подагрического гломерулонефрита (аллопуринол в средней суточной дозе 300-500 мг), у больных с нефротическим синдромом – иммунодепрессанты (азатиоприн или 6-меркаптопурин). При артериальной гипертензии назначали гипотензивные средства (препараты центрального действия, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента), при выраженном отеком синдроме – диуретики в средних терапевтических дозах коротким курсом с учетом их гиперлипидемического и гиперурикемического свойств). При обострении суставного синдрома – местно аппликации 25% раствора димексида с нестероидными противовоспалительными средствами или нестероидные противовоспалительные препараты перорально (диклофенак натрия, мелоксикам, нимесулид).

Во вторую группу включены 5 больных, получавших монотерапию ловастатином, а в 3-ю – 5 пациентов, которым проводилась комбинированная терапия традиционными средствами (как в 1-й группе), но в сочетании с ловастатином. Первая и вторая группы отличались между собой по полу ($\chi^2=4,52$, $p<0,05$). Группы больных не отличались между собой по возрасту, наличию нефротического синдрома и функциональному состоянию почек. Длительность заболевания в группах статистически не различалась и составила: в 1-й группе – $13,7\pm 0,2$ года, во второй – $13,9\pm 0,1$ года, в третьей – $13,6\pm 0,2$ года.

Отбор для исследования проводили согласно выработанным критериям. Критерии включения в исследование: наличие морфологических признаков гломерулонефрита, наличие мочевого синдрома (протеинурия не менее 0,5 г в сутки), наличие нефротического синдрома, преобладание в осадке мочи гломерулярных (измененных) эритроцитов. Критерии исключения из исследования: лейкоцитурия, уrolитиазный тип подагрической нефропатии, острая мочекишечная блокада в анамнезе и статусе, наличие первичной патологии почек (мочекаменная болезнь, инфекции мочевыводящих путей, врожденные аномалии мочевыводящей системы и почек), почечная недостаточность, тяжелые заболевания печени, сопровождающиеся гиперферментемией, возраст больных старше 70 лет.

Использование ловастатином для лечения данной категории больных было мотивировано его доказанной эффективностью при наиболее часто встречающихся при подагрическом нефрите IIa

и IIb типах гиперлипидемии, а также способностью влиять на содержание большинства атерогенных фракций, к которым относятся – липопротеиды низкой и очень низкой плотности, гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию [6, 7].

Лечение ловастатином у пациентов 2-й и 3-й групп начинали с минимальной или средней суточной дозы, при неэффективности (при отсутствии динамики со стороны показателей липидного обмена), дозу препарата увеличивали не ранее, чем через 3-4 недели. Начальная доза ловастатином составила 20 мг в сутки вечером с постепенным наращиванием до оптимальной. В ходе лечения целевыми показателями считали: общий холестерин (ОХ) менее 200 мг/дл (5,2 ммоль/л), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ниже 130 мг/дл (3,4 ммоль/л), а холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 60 мг/дл (1,6 ммоль/л) [6]. Средняя суточная доза ловастатином к концу 4-го месяца лечения у большинства больных составила 40-60 мг. Не назначали ловастатин с другими химическими группами гиполипидемических средств. Для сопоставления полученных результатов нами использованы показатели липидограммы до лечения и спустя в среднем 4-6 месяцев от его начала.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей аналогичного возраста и пола.

В сыворотке крови больных и здоровых определяли концентрации ОХ, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП. Рассчитывали содержание ХС ЛПНП по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП})$. Концентрацию холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли по формуле: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 5$. Рассчитывали коэффициент атерогенности (КА): $\text{КА} = \text{ОХ} - \text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$, а также – соотношение ХС ЛПНП : ХС ЛПВП.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи компьютерной программы для статистического анализа «Statistica 5.1».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из представленных результатов исследования (таблица), общепринятое лечение (1-я группа больных) способствовало снижению уровня ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и КА, однако эти показатели липидограммы после лечения статистически отличаются от показателей у здоровых людей, что свидетельствует об отсутствии достижения в ходе лечения целевых значений и ме-

Динамика показателей липидного обмена у больных подагрическим гломерулонефритом до и после лечения, а также у здоровых ($X \pm m$)

Показатели липидного обмена	Группы больных						Здоровые
	1-я		2-я		3-я		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
ОХ (ммоль/л)	6,15±0,21**)	5,84±0,23***)	5,31±0,16	5,10±0,10	7,00±0,01**)	5,32±0,12 [^])	4,56±0,58
ТГ(ммоль/л)	1,79±0,30**)	1,90±0,22**)	2,17±0,50**)	1,23±0,10 [^])	2,04±0,05**)	2,03±0,22**)	1,12±0,52
ХС ЛПВП(ммоль/л)	0,86±0,02 [^])	0,87±0,01**)	0,88±0,01	1,02±0,01	0,96±0,01	1,52±0,01	1,34±0,08
ХС ЛПНП(ммоль/л)	4,97±0,52**)	4,40±0,12***)	3,96±0,50**)	3,25±0,71	5,60±0,70**)	3,34±0,10 [^])	3,08±0,77
ХС ЛПОНП(ммоль/л)	0,32±0,01	0,55±0,22***)	0,43±0,13	0,24±0,01	0,41±0,02	0,40±0,01	0,20±0,01
КА(у.е.)	6,15±1,50**)	5,76±1,20***)	5,02±0,20**)	3,88±0,70***)	6,22±1,02 [^])	2,50±0,90 [^])	2,41±0,23
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП(у.е.)	5,12±1,30**)	5,01±0,12**)	4,55±0,11**)	3,22±0,54 [^])	5,45±0,51**)	2,19±0,12***)	3,52±0,50

Примечание: [^]) различия между показателями до и после лечения статистически достоверны. **) различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

дикаментозной компенсации гиперлипидемии. Увеличение уровня ТГ в этом случае, очевидно, является косвенным показателем дальнейшего прогрессирования гломерулонефрита.

Несколько иначе выглядят данные у больных, получавших монотерапию ловастатином. Так, показатели ОХ как до лечения, так и после него практически не изменились и соответствуют уровню контрольной группы. Концентрации ТГ и ХС ЛПНП в ходе лечения уменьшились до нормы. Совершенно не изменилось содержание ХС ЛПВП – как до лечения, так и после его окончания – величина данного показателя соответствует контролю. Имеет тенденция к снижению КА, хотя при повторном исследовании (после лечения) он по-прежнему не соответствует аналогичному показателю в контрольной группе.

Комбинированное лечение, включающее патогенетическую терапию подагрического гломерулонефрита и ловастатин, приводило к статистически достоверному уменьшению ОХ до уровня 5,32 ммоль/л, что оценивается нами как оптимальное. Проводимое комплексное лечение в 3-й группе не оказывало влияния на величину ТГ сыворотки крови. Содержание ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП у больных этой группы статистически не изменялось в ходе лечения, а показатели соответствовали норме, как до лечения, так и после его окончания. Отмечено существенное снижение концентрации ХС ЛПНП, КА и отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП до уровня контрольной группы.

В процессе лечения ловастатином мы не наблюдали развития побочных эффектов и осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие изменились представления о роли патогенетических механизмов в прогрессировании хронического подагрического иммунокомплексного гломерулонефрита. Осо-

бенность его развития заключается в том, что в процессе инициации заболевания главенствующую этиологическую роль играет нарушенный пуриновый обмен и уратная имбибиция интерстициальной ткани и клубочкового аппарата, оказывающие прямое повреждающее влияние на гломерулярные структуры и запускающие аутоиммунный процесс с формированием циркулирующих иммунных комплексов и их последующей фиксацией на базальной мембране, а также активацией С3 компонента комплемента, который способствует образованию факторов, вызывающих адгезию нейтрофилов и моноцитов на базальной мембране и ее дополнительному повреждению. В последующем запущенный механизм поддерживается хроническим тубулоинтерстициальным нефритом [1-4, 8].

В последние годы показана взаимосвязь нарушенного пуринового обмена с развитием гиперлипидемии и частотой ИБС. Как считают, мочевая кислота (МК) способна накапливаться в интима артерий, где вступает в реакцию с тромбоцитами посредством активации их простагландинпродуцирующей системы и увеличения образования тромбоксана А2 [9], с последующей фиксацией тромбоцитов на стенке артерии, высвобождением фактора, стимулирующего пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что в свою очередь потенцирует адгезию тромбоцитов и в итоге может инициировать острую коронарную патологию, усугублять течение стабильной стенокардии и приводить к дальнейшему прогрессированию артериальной гипертензии [4, 9]. Под влиянием МК происходит интенсификация имбибирования в интима атерогенных фракций липопroteидов, что в совокупности с тромбоцитарным звеном патогенеза усугубляет атеросклеротические повреждения интимы сосудов [6].

Помимо других неиммунных факторов прогрессирования гломерулонефритов (артериальной гипертензии, протеинурии нефротического уровня,

нарушения интрагломерулярной гемодинамики, иммунных, клеточных, ростовых, коагуляционных, энзимных и пр.) [3, 8, 10, 11], гиперлипидемия является абсолютно доказанным фактором риска прогрессирования гломерулярных повреждений при первичных гломерулонефритах [12-15].

В последние годы было показано повреждающее влияние атерогенных фракций липопротеидов на почечные структуры, в связи с чем очевидно, что развитие и самоподдержание вторичной гиперлипидемии при подагре фактически является фактором, способствующим дополнительному повреждению, развитию и прогрессированию патологии почек с исходом в почечную недостаточность [16-17]. Вместе с тем, учитывая известную взаимосвязь гиперурикемии с гиперлипидемией, гипотетически снижение или нормализация пуринового обмена может благоприятно влиять на липидный спектр сыворотки крови. Поэтому мероприятия, направленные на подавление гиперурикемии фактически, направлены на торможение прогрессирования нефропатии и скорости развития почечной недостаточности. Об этом могут свидетельствовать результаты лечения в 1-й группе пациентов. Однако гиполипидемический эффект такого лечения является явно недостаточным, что требует включения в комплекс лечебных мероприятий гиполипидемических средств, что и было выполнено в 3-й группе больных.

Ловастатин относится к статинам – группе гиполипидемических средств, обладающих доказанной клинической эффективностью и низкой токсичностью. Гиполипидемический эффект статинов заключается в ингибировании синтеза ХС в печени, увеличении ХС ЛПВП и числа рецепторов к ЛПНП, что способствует элиминации ХС из циркулирующей крови [7]. Кроме того, статины благотворно влияют на миграцию и функциональное состояние макрофагов и пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, что стабилизирует атеросклеротическую бляшку и предотвращает образование разрывов и трещин на ее поверхности, а следовательно – развитие острых коронарных событий [7].

Применение ловастатина совместно с патогенетической терапией, в частности с урикодепрессивными средствами, фактически является терапией, которая преследует несколько целей: во-первых, снижение уровня МК крови как основного этиологического фактора, производящего к развитию подагрического гломерулонефрита, во-вторых, достижение нормаурикемии уже само по себе оказывает хотя и слабый, но гиполипидеми-

ческий эффект, в-третьих, сочетанное применение с ловастатином усиливает гиполипидемический эффект урикодепрессивной терапии. Все это в конечном итоге приводит к уменьшению степени повреждения почек солями мочевой кислоты и атерогенными фракциями липопротеидов, торможению прогрессирования гломерулонефрита, отдалению развития почечной недостаточности, уменьшению степени повреждения сосудов и частоты развития острых коронарных событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проводимая патогенетическая терапия подагрического гломерулонефрита у пациентов 1-й группы показала, что в ходе наблюдения за больными происходит довольно слабое снижение концентрации ОХ. Увеличение гипертриглицеридемии может косвенно свидетельствовать о недостаточном гиполипидемическом эффекте лечения и о дальнейшем прогрессировании почечного процесса. Изолированное лечение ловастатином (2-я группа) не оказывает существенного влияния на величину ОХ, ХС ЛПВП, но довольно интенсивно снижает концентрацию ТГ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП. Комбинированное лечение отчетливо уменьшает уровень ОХ и ХС ЛПНП, КА и соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, но при этом так же, как в 1-й и 2-й группах, не оказывает существенного влияния на ХС ЛПВП.

Для полноценного контроля липидного гомеостаза, а также для торможения дальнейшего прогрессирования нефрита и профилактики развития или прогрессирования ИБС, наиболее оптимальным является комбинация традиционно проводимого патогенетического лечения с ловастатином, рассчитанная для длительного применения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин НА, Балкаров ИМ, Шоничеев ДГ, Лебедева МВ. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. *Терапевт архив* 1999; (6): 23-27
2. Насонова ВА, Бунчук НВ. *Ревматические болезни*. Медицина, М.: 1997; 364-365
3. Витворт ДжА, Лоренс ДжР. *Руководство по нефрологии*. Медицина, М.: 2000; 122-162
4. Синяченко ОВ, Баринов ЭФ. *Подагра*. Донеччина, Донецк: 1994; 246
5. Федорова НЕ, Григорьева ВД. *Подагра: современные представления. Лечение на разных этапах заболевания*. *Клин медицина* 2002; (2): 9-13
6. Волков ВИ. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение. *Лікування та діагностика*. 2002; (2): 13-22
7. Метелица ВИ. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*. Медицина, М.: 1996; 483-528
8. Тареева ИЕ. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М.: 2000; 422-428

9. Кабалава ЖД, Котовская ЮВ, Толкачева ВВ, Караулова ЮЛ. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клин фармакология* 2002; (3): 32-39

10. Бреннер БМ. Механизмы прогрессирования болезней почек. *Нефрология* 1999; (4): 23-27

11. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; (1): 7-14

12. Смирнов АВ. Нефротическая дислиппротеидемия. *Нефрология* 1998; (2): 20-29

13. Смирнов АВ. Лечение нефротической и уремической дислиппротеидемии. *Нефрология* 1998; (3):22-30

14. Смирнов АВ. Факторы, определяющие уровень показателей липидного обмена у больных гломерулонефритом без нарушения функции почек и при хронической

почечной недостаточности на фоне консервативной терапии. Сообщение 1. Клинические факторы, определяющие уровень липидов и апопротеина-В в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов у больных гломерулонефритом. *Нефрология* 2000; (1): 34-43

15. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; (15): 34-42

16. Grone HJ. Glomerular lipids in non-hereditary forms of glomerulopathy/ glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; (14): 1595-1598

17. Oda H, Keane WF. Lipid abnormalities in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; (13) [Suppl 1]: 45-49

Поступила в редакцию 17.01.2003 г.