

Эффективность прерывистой барокамерной гипоксической тренировки, мевакора и их сочетанного применения при нефротическом гломерулонефрите

Р.Р. Калиев

Кафедра терапевтических дисциплин Кыргызско-Российский (Славянский) Университет, Бишкек, Кыргызская Республика

Effects of exogenous hypobaric hypoxia, mevacor and its combination in nephrotic glomerulonephritis

R.R. Kaliev

Ключевые слова: гипоксия, мевакор, гломерулонефрит, нефротический синдром, гиперлипидемия, холестерин.

Цель исследования. Разработка новой схемы лечения гиперлипидемии при нефротическом синдроме (НС) с использованием отдельно экзогенной гипоксии и мевакора, а также их комбинированного применения.

Материалы и методы. Обследовали 51 больного с НС. Больных разделили на 4 группы в зависимости от вида терапии (барокамерные гипоксические тренировки, мевакор, сочетание гипоксии с мевакором и контроль). Курс лечения равнялся 28 дням.

Результаты. В конце исследования холестерин достоверно снизился на 19% в I группе, на 18% во II группе и на 27% ($p < 0,05$) в III группе, где применялось сочетание экзогенных гипоксических тренировок с мевакором.

Заключение. Сочетанное использование барокамерной гипоксической тренировки и мевакора позволяют добиться более выраженного гиполипидемического эффекта при НС.

Aim. Development of the new circuit of treatment hyperlipidemia at nephrotic syndrome (NS) with use separately exogenous hypoxia and mevacor, and also their combined application.

Materials and methods. Surveyed 51 patients with NS. The patients have divided into 4 groups depending on a kind of therapy (of hypobaric hypoxia training, mevacor, combination hypoxia with mevacor and control). The rate of treatment was equaled to 28 days.

Results. At the end of research cholesterol authentically has decreased on 19% in I groups, on 18% in II groups and on 27% ($p < 0,05$) in III groups, where the combination of exogenous hypoxia training with mevacor was applied.

Conclusion. The combination use of exogenous hypobaric hypoxia training and mevacor allow to achieve more expressed of hypolipidemic effect at NS.

За последние десятилетия значительно расширились представления о механизмах развития гломерулонефритов (ГН). В их патогенезе по-прежнему основное значение отводят иммуновоспалительным процессам, однако в последнее время в прогрессировании заболевания наряду с иммунными факторами большую роль стали отводить неиммунным механизмам. Одним из последних, способствующих развитию гломерулосклероза, признается гиперлипидемия (ГЛП).

Установлено, что у больных ГН с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией почечная недостаточность развивается в два раза быстрее по сравнению с теми, у кого ГЛП отсутствовала [13, 21-26]. Эти же авторы отмечают, что сама почечная недостаточность

на фоне ГЛП прогрессирует заметно быстрее. Отсюда представляются оправданными применение лечебных вмешательств, направленных на снижение уровня липидов в сыворотке крови, что может положительно сказываться на течении ГН [8, 9, 10, 15, 23, 29]. В этом отношении новые возможности появились благодаря разработке и внедрению в клиническую практику статинов, ингибирующих 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу [14, 16, 22, 27]. Признается также возможность прямого влияния статинов на механизмы прогрессирования нефрита посредством угнетения пролиферации мезангиальных клеток [24].

М.М. Миррахимов и Т.С. Мейманалиев [6] сообщают, что жители высокогорья менее подвержены риску

развития атеросклероза. Антиатерогенные сдвиги в системе липопротеидов крови обнаружены также у жителей равнины, периодически поднимающихся в горные регионы [1], и у больных коронарной болезнью сердца, подвергшихся горноклиматической тренировке в условиях высокогорного санатория [7]. У адаптированных к барокамерной гипоксии кроликов (6000 м), получавших в течение трех месяцев холестериную диету, содержание общего ХС и ХС ЛПНП было ниже, чем у неадаптированных животных, и у них более эффективно обезвреживались высокотоксичные продукты перекисного окисления липидов [2, 3].

Однако в литературе отсутствуют сведения о возможности использования экзогенной гипоксии для коррекции нефротической ГЛП. Поэтому представлялось оправданным изучение эффекта раздельного и сочетанного применения экзогенной гипоксии и гипополипидемических препаратов, в частности одного из группы статинов, для коррекции повышенного уровня липидов при нефротическом синдроме (НС).

Целью настоящего исследования являлась разработка новой схемы лечения нефротической гиперлипидемии с использованием отдельно экзогенной гипоксии и мевакора, а также их комбинированного применения при нефротическом синдроме.

Материал и методы исследования

Обследовали 51 больного ГН в возрасте от 15 до 40 лет, средний их возраст составил $24,8 \pm 1,6$ года. Среди обследуемых были 36 мужчин и 15 женщин. У 27 пациентов с ГН диагноз подтвержден с помощью морфологического исследования почечных биоптатов. У остальных 24 человек диагноз идиопатического ГН основывался на типичных клинических и лабораторных признаках заболевания, причем исключались системные заболевания соединительной ткани. Уровни систолического ($119,4 \pm 2,3$ мм рт. ст.) и диастолического ($77,6 \pm 2,0$ мм рт. ст.) артериального давления (САД и ДАД, соответственно) не выходили за пределы нормы. В период обследования больные не получали ингибиторы АПФ и иммуносупрессивные лекарства.

У всех больных обнаружена ГЛП, сочетающаяся с протеинурией $>3,5$ г/сут., гипопропротеинемией и отеками различной степени выраженности (от пастозности до анасарки), подтверждающая наличие НС. Функция почек у исследуемых (креатинин сыворотки крови – $65,9 \pm 2,6$ мкмоль/л) оказалась сохранной.

После фонового обследования соответственно проводимым программам лечения все больные были распределены на 4 группы: 1-я группа больных ($n = 15$) подвергалась барокамерной гипоксической тренировке. Больные по 60 минут ежедневно в течение 28 дней «поднимались» на «высоту» 3200 м над уровнем моря; 2-я группа обследуемых ($n = 16$) лечилась мевакором (фирмы «Merck Sharp & Dohme IDEA») в дозе 20 мг в сутки в течение 4 недель; 3-я группа больных ($n = 10$) получала сочетанный курс вмешательства с помощью барокамерных гипоксических тренировок (28 «подъемов») и приемом мевакора по 20 мг/сут; 4-я группа больных ($n = 10$) соблюдала только гипополипидемическую диету.

Все больные придерживались диетического режима с низким содержанием жира (30% от общей калорий-

ности) и ХС (до 300 мг в сутки).

Сравниваемые группы были сопоставимы между собой по возрасту, полу, показателям липидного спектра крови, активности почечного процесса и функции почек.

Перед началом лечения и на 28-й день наблюдения все больные подвергались комплексному клинико-лабораторному исследованию.

Содержание общего ХС определяли фотометрически (по методу Абелла-Кендалла), триглицеридов – фотометрически (S. Gottfried), ХС ЛПВП оценивали в супернатанте после преципитации липопротеидов других классов гепарином в присутствии катионов марганца, ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedewald [17]. Содержание общего белка сыворотки крови и его фракций, креатинина в сыворотке крови и суточную протеинурию определяли общепринятыми методами (рефрактометрически, электрофорезом на бумаге, по цветной реакции Яффе и сульфосалициловой кислотой соответственно).

Полученные результаты обработаны статистически, а достоверность различий между сравниваемыми параметрами выяснялась с помощью t-критерия Стьюдента, а также непараметрического T-парного критерия Вилкоксона.

Полученные результаты и их обсуждение

Динамика клинико-лабораторных показателей нефротического ГН при применении различных курсов лечения представлена в таблице.

1. Влияние гипобарической (барокамерной) гипоксии на липидный спектр крови и показатели активности ГН. Курсовая гипоксическая тренировка привела к достоверному снижению уровней общего ХС, ТГ, ХС ЛПОНП, что согласуется с данными литературы [5, 11]. Выявилась тенденция к снижению уровня ХС ЛПНП. ХС ЛПВП при этом имел наклонность к увеличению. В контрольной же группе, находившейся только на диетическом лечении, все показатели липидного спектра не подверглись сколько-нибудь существенным изменениям.

Описанные изменения со стороны липидного профиля крови у больных ХГН под влиянием курса барокамерной гипоксии находят в известной мере подтверждение в результатах ранее выполненных экспериментов на животных. Ф.З. Меерсон [4] обнаружил, что адаптация к периодической барокамерной гипоксии приводит к снижению уровня общего ХС в крови, что связывалось с более интенсивным окислением ХС по монооксигеназному пути в гепатоцитах. Такое представление подтверждалось возрастанием активности 7- α -гидроксилазы в печени. В результате под влиянием гипоксической тренировки в крови возрастало содержание первичных желчных кислот [12], являющихся одним из основных метаболитов ХС. Известно также [5, 11], что снижение содержания общего ХС под влиянием гипоксической тренировки происходит за счет ХС ЛПОНП. Усиленное окисление ХС в печени приводит к снижению его общего пула в гепатоцитах, сопровождаясь увеличением количества мембранных рецепторов гепатоцитов к ХС липопротеидов низких плотностей, вследствие чего возрастает активный захват ЛПНП и ЛПОНП из крови.

Полученные данные показали, что СОЭ, уровни общего белка и его фракций, креатинина сыворотки крови, у сравниваемых групп обследуемых не претерпели существенные изменения. Обращает на себя внимание, что гипобаротерапия сопровождалась склонностью к увеличению концентрации сывороточного альбумина. Возможно, что при большем объеме выборки и при большей продолжительности терапии, наблюдаемые сдвиги могли оказаться значимыми.

Таким образом, изучение динамики показателей липидного спектра у сравниваемых групп обследуемых в целом показало, что у больных ХГН курс барокамерной гипоксической тренировки оказывает гиполлипидемический эффект, преимущественно снижая уровни ТГ, ХС ЛПОНП и общего ХС, хотя не наблюдаются достоверные благоприятные сдвиги со стороны других параметров активности заболевания.

2. Влияние мевакора на липидный спектр и показатели активности ГН. Результаты проведенной терапии подтвердили достаточно высокую гиполлипидемическую эффективность мевакора. Содержание общего ХС сыворотки крови по группе в целом снизилось на 23% (с $10,8 \pm 0,7$ ммоль/л до $8,4 \pm 0,8$ ммоль/л, $p < 0,03$), а ХС ЛПНП – на 29% (от $8,4 \pm 0,7$ до $6,0 \pm 0,7$ ммоль/л, $p < 0,01$). Однако уровни ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП, ТГ не подверглись сколько-нибудь существенным изменениям. Результаты наших исследований, касающихся гиполлипидемической эффективности статинов при нефротическом ХГН, совпадают с данными, полученными в этом отношении другими авторами [18, 20, 25, 27, 28].

В этой группе нами выявлено достоверное увеличение содержания общего белка сыворотки крови и уменьшение выраженности протеинурии, что можно интерпретировать как свидетельство положительного влияния мевакора на течение ХГН. Обнаруженное положительное воздействие данного статина на активность заболевания обусловлено, видимо, гиполлипидемическим эффектом вследствие чего в определенной мере тормозятся неиммунные механизмы прогрессирования.

Среди почечных структур особенно большая роль в прогрессировании ХГН и развитии гломерулосклероза

принадлежит мезангиальным клеткам, обладающим фагоцитарным, сократительным и метаболическим свойствами, а также способностью регулировать образование мезангиального матрикса [9]. Важно отметить, что статинам приписывается способность уменьшать пролиферацию мезангиальных клеток [19, 24], ослабляя таким путем непосредственно процессы формирования гломерулосклероза.

Что касается концентрации креатинина сыворотки крови, то она практически не изменилась.

Подводя итоги применения мевакора в дозе 20 мг/сут в течение 4 недель у больных ХГН, следует признать существенное влияние на уровень общего ХС и ХС ЛПНП, протеинурию.

3. Влияние сочетанного применения мевакора и барокамерной гипоксической тренировки на липидный спектр и показатели активности ГН. Согласно полученным нами результатам (табл. 1), сочетанное применение барокамерной гипоксической тренировки с мевакором привело к снижению содержания общего ХС в среднем на 27%, ХС ЛПНП – на 36%, ХС ЛПОНП – на 20%, ТГ – на 30%.

Выраженность обнаруженных сдвигов оказалось существенно выше, чем от применения каждого из методов по отдельности. Динамика показателей функции почек и активности ХГН под воздействием сочетанного применения мевакора и гипобарической барокамерной гипоксии выявила тенденцию к нарастанию концентрации альбумина в сыворотке крови. Наоборот, СОЭ и протеинурия имели тенденцию к снижению, что косвенно свидетельствует о положительном воздействии примененного нами метода терапевтического вмешательства на течение ГН.

Итак, сдвиг показателей липидного спектра у сравниваемых групп больных ГН убедительно свидетельствует о том, что сочетанное использование мевакора и барокамерной гипоксической тренировки позволяют добиться более выраженного гиполлипидемического эффекта. Поэтому данный способ комбинированного лечебного вмешательства должен найти распространение в клинической практике. Возможно, для

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей ($M \pm m$) под влиянием барокамерных гипоксических тренировок, мевакора и при их сочетанном применении у больных нефротическим ГН

Параметры	I группа (n = 15)		II группа (n = 16)		III группа (n = 10)		IV группа (контрольная, n = 10)	
	фон	спустя 28 дней	фон	спустя 28 дней	фон	спустя 28 дней	фон	спустя 28 дней
СОЭ (мм/час)	$28,5 \pm 4,4$	$29,9 \pm 6,3$	$38,4 \pm 3,9$	$48,1 \pm 5,1$	$28,4 \pm 4,5$	$22,8 \pm 8,3$	$35,4 \pm 6,0$	$41,6 \pm 6,9$
Протеинурия (г/сут)	$7,1 \pm 1,1$	$7,7 \pm 1,1$	$13,2 \pm 2,4$	$7,6 \pm 1,6^{**}$	$7,7 \pm 1,5$	$7,3 \pm 2,2$	$6,4 \pm 0,9$	$6,3 \pm 1,1$
Общий белок (г/л)	$54,0 \pm 1,2$	$56,5 \pm 3,7$	$52,6 \pm 1,8$	$59,4 \pm 2,2^{**}$	$56,1 \pm 1,9$	$55,4 \pm 3,0$	$50,9 \pm 2,5$	$48,4 \pm 5,0$
Альбумин (%)	$30,2 \pm 2,8$	$37,1 \pm 2,1$	$27,2 \pm 2,1$	$29,5 \pm 4,2$	$31,5 \pm 2,6$	$37,2 \pm 4,8$	$22,2 \pm 3,5$	$23,6 \pm 3,0$
A ₂ -глобулины (отн%)	$22,9 \pm 1,4$	$21,5 \pm 1,3$	$30,3 \pm 3,2$	$32,9 \pm 3,4$	$21,1 \pm 3,1$	$19,5 \pm 3,7$	$26,5 \pm 2,9$	$23,8 \pm 1,9$
γ-глобулины (отн%)	$20,8 \pm 1,6$	$21,6 \pm 1,0$	$18,3 \pm 1,2$	$19,4 \pm 2,3$	$20,4 \pm 1,1$	$20,8 \pm 2,2$	$23,5 \pm 1,4$	$27,6 \pm 2,4$
Креатинин (ммоль/л)	$94,9 \pm 3,0$	$58,6 \pm 3,5$	$80,0 \pm 8,1$	$101,6 \pm 21,9$	$56,7 \pm 3,0$	$70,2 \pm 12,1$	$68,0 \pm 4,9$	$76,4 \pm 11,0$
Общий ХС (ммоль/л)	$9,3 \pm 0,7$	$7,8 \pm 0,9^*$	$10,8 \pm 0,7$	$8,4 \pm 0,8^{**}$	$10,0 \pm 1,7$	$7,4 \pm 1,4^*$	$9,9 \pm 0,9$	$9,9 \pm 1,4$
ХС ЛПНП (ммоль/л)	$6,8 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,8$	$8,4 \pm 0,7$	$6,0 \pm 0,7^{**}$	$7,3 \pm 1,1$	$4,7 \pm 1,3^*$	$7,4 \pm 0,8$	$7,0 \pm 1,4$
ХС ЛПВП (ммоль/л)	$0,8 \pm 0,03$	$0,9 \pm 0,04$	$1,0 \pm 0,03$	$0,9 \pm 0,05$	$0,9 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,08$	$0,9 \pm 0,07$
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	$1,4 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,1^{**}$	$1,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,4^*$	$1,5 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,5$
ТГ (ммоль/л)	$3,2 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,3^{**}$	$2,7 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,8$	$2,8 \pm 0,9^*$	$3,4 \pm 0,8$	$4,1 \pm 1,2$

* $p_T < 0,05$,** $p_T < 0,01$ – различия достоверны при сравнении с фоновыми данными.

достижения в этом отношении более существенных положительных сдвигов следует увеличить продолжительность лечения.

Выводы

1. Гипобарические барокамерные тренировки у больных нефротическим ХГН оказывают гиполипидемический эффект, существенно снижая уровни общего ХС, ТГ и ХС ЛПОНП, но в то же время не оказывают существенного влияния на активность заболевания.

2. Четырехнедельное лечение мевакором (в дозе 20 мг/сут) больных нефротическим ХГН вызывает не только снижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП, но и уменьшение протеинурии.

3. Сочетанное применение у больных нефротическим ХГН мевакора и гипобарических барокамерных тренировок оказывает выраженный гиполипидемический эффект с тенденцией к снижению активности этого заболевания.

Литература

1. Айтбаев КА, Мадаминов ЯК, Мейманалиев Т.С. и соавт. Исследование влияния миграции в горные регионы на систему липопротеидов крови. Косм. биол. и авиакосм. мед. 1990; 6: 45–46.
2. Китаев МИ, Айтбаев КА, Ляицев В.Т. и др. Влияние гипоксической гипоксии на развитие атеросклероза у кроликов. Авиакосм. и экол. мед. 1999; 5: 54–57.
3. Китаев МИ, Айтбаев КА, Ляицев В.Т. и соавт. Особенности развития экспериментального атеросклероза у животных, адаптированных к прерывистой барокамерной гипоксии. Кардиология 2000; 5: 54–58.
4. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Никонов А.А. Предупреждение атерогенных дислипидемий и комплекса метаболических нарушений в печени при эмоционально-болевым стрессе. Вопр. мед. химии 1988; 6: 104–109.
5. Миррахимов М.М., Айтбаев КА, Мураталиев Т.М., Ким Н.М. Исследование возможности коррекции атерогенных дислипидемий горноклиматическим лечением. Кардиология 1991; 3: 8–11.
6. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. Кыргызстан, Фрунзе: 1984.
7. Мураталиев Т.М., Миррахимов М.М., Айтбаев КА, Ким Н.М. Исследование возможности коррекции атерогенных дислипидемий горным климатом. Кардиология 1991; 3: 27–31.
8. Неверов НИ, Поляков А.Н. Антигиперлипидемические воздействия в лечении нефропатий. *Materia Medica* 1995; 2: 51–56.
9. Тареева И.Е., Кутырина И.М., Неверов НИ. Гемодинамические и метаболические механизмы прогрессирования гломеруло-нефрита. В: Тареева И.Е. (ред.) Нефрология. М.: Медицина 2000: 229–234.
10. Тареева И.Е., Неверов НИ, Андросова С.А. Мевакор и антигиперлипидемическая диета при хроническом нефрите. *Клин. фармакол. и тер.* 1995; 4: 36–38.

11. Тиньков А.Н., Алешин И.А., Коц И.Я. и соавт. Динамика липидного спектра крови у больных ишемической болезнью сердца под воздействием адаптации к периодической барокамерной гипоксии. *Кардиология* 1999; 1: 31–33.

12. Качук Е.Н., Горбаченков А.А., Колчинская А.З. Адаптация к интервальной гипоксии с целью профилактики и лечения. В кн.: Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: 1993; 303–331.

13. Abrass C. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 2004; 24 (3): 46–53.

14. Bianco S, Bigazzi R, Caiazza A. et al. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Amer J Kidney Dis* 2003; 41 (3): 565–570.

15. Diamond JR, Hanchack NA, McCarter M.D. et al. Cholestyramine resin ameliorates chronic aminonucleoside nephrosis. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 606–611.

16. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59 (1): 260–269.

17. Friedwald WT, Levy RI, Fredricson D.S. Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentration with use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.

18. Gonzalo A, Pascual J, Mampaso F, Ortuno J. Remission of nephrotic syndrome on lovastatin treatment. *Nephron* 1994; 66: 233–234.

19. Keane WF. The role of lipids in renal disease: Future challenges. *Kidney Int* 2000; 57 (75): 27–31.

20. Kim J, Choi I. Effect of lovastatin on puromycin aminonucleoside-induced focal segmental glomerulosclerosis in rats. *Kidney Int* 1992; 41: 1453.

21. Masbio O, Oldrizzi L, Rugiv C, Loschiavo C. Serum lipids in patients with chronic renal failure on long-term protein-restricted diets. *Am J Med* 1989; 87: 51–54.

22. Massy ZA, Guijarro C. Statins: effects beyond cholesterol lowering. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1738–1741.

23. Moore R. Therapeutic consideration for the use of statin therapy in chronic renal disease. *Nephron* 2003; 95 (4): 107–115.

24. O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y. et al. The mevalonate pathway: importance in mesangial cell biology and glomerular disease. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 173–179.

25. Prata M.M., Nogueira A.C., Pinto J.R. et al. Long-term effect of lovastatin on lipoprotein profile in patients with primary nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1994; 41: 277–283.

26. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C. et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dialysis Transplant* 1997; 12: 1908–1915.

27. Valdivielso P, Moliz M, Valera A. et al. Atorvastatin in dyslipidemia of the nephrotic syndrome. *Nephrology* 2003; 8 (2): 61–64.

28. Wanner C, Bobler J, Eckardt H.G. et al. Effects of simvastatin on lipoprotein(a) and lipoprotein composition in patients with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1994; 41: 138–143.

29. Wheeler D.C., Fernando R.L., Gillet M.P.T. et al. Characterisation of the binding of low-density lipoproteins to cultured rat mesangial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 6: 701–708.