

УДК 616.611–002–036.12–085–036.8

Роль ловастатину в корекції ліпідних порушень у хворих на подагричний гломерулонефрит

Г. А. Ігнатенко, І. В. Мухін

Донецький державний медичний університет імені М. Горького

Ключові слова: подагричний гломерулонефрит, гіперліпідемія, гіполіпідемічна терапія, ловастатин.

Захворюваність на первинну подагру останніми десятиліттями зростає. У країнах Західної Європи і в США на неї хворіють близько 1–2% дорослого населення, а серед чоловіків віком понад 55 років — більш як 6% [7, 9, 14]. Різноманітні ураження нирок у хворих на подагру встановлюють у 23–100% хворих [9, 13]. Подагричний імунокомплексний гломерулонефрит наявний в середньому у 10–18% хворих на подагричну нефропатію, у 6,8% хворих перебігає з нефротичним синдромом [9].

Порушення ліпідного обміну в разі подагри без ураження нирок спостерігається у 40–100% хворих, при цьому переважають типи ІІв і ІV гіперліпідемії, рідше буває тип ІІа. Тригліцеридемія за подагри корелює із ступенем тяжкості суглобового синдрому [9].

Основними біохімічними маркерами порушеного ліпідного гомеостазу за подагричного гломерулонефриту є гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія, а на стадії ниркової недостатності ще й підвищення концентрації ліпопротеїдів низької густини [9, 14].

Мета дослідження полягала в аналізі ролі ловастатину в лікуванні порушень ліпідного обміну у хворих на подагричний гломерулонефрит.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням були 73 хворих (64 чоловіки і 9 жінок) на подагричний гломерулонефрит з нормальною функцією нирок, наявність якого у 21 пацієнта (28,7% обстежених) підтверджено за допомогою нефробиопсії. У 18 (85,7%) з них під час світлової мікроскопії зміни ниркової тканини нагадували первинний мезангіальний проліферативний варіант гломерулонефриту, а в 3 (14,3%) осіб — мезангіокапілярний. У всіх (100%) обстежених були ознаки тубулоінтерстиціального нефриту. У 20 (27,4%) пацієнтів гломерулонефрит перебігав із нефротичним синдромом.

Хворих розподілили в 3 групи. До першої увійшли 63 пацієнти (86,3%), які одержували традиційне патогенетичне лікування алопуринолом

300–600 мг/д, а хворі з нефротичним синдромом додатково отримували імунодепресанти (азатиоприн або 6-меркаптопурин 25–50 мг/д). У разі артеріальної гіпертензії призначали гіпотензивні засоби (препарати центральної дії, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту), а за наявності значного набрякового синдрому додавали петлеві діуретики коротким курсом з урахуванням їхнього негативного гіперліпідемічного й гіперурикемічного впливу. У разі загострення суглобового синдрому призначали аплікації 25–50% розчину димексиду з нестероїдними протизапальними засобами (диклофенак, мелоксикам, німесулід) або їхнє пероральне застосування до зменшення ознак артриту. Дози визначали індивідуально з огляду на нефротоксичний вплив препаратів.

До другої групи увійшли 5 (6,8%) пацієнтів, що одержували тільки ловастатин і за потреби нестероїдні протизапальні засоби, до третьої групи — 5 (6,8%) пацієнтів, яким проводили ту саму терапію, що й пацієнтам першої групи, але в поєднанні з ловастатином. Перша і друга групи були відмінними за статтю ($\chi^2=4,52$, $p<0,05$), але не за віком. Тривалість подагри в групах статистично не відрізнялася й становила: (13,7 \pm 0,2), (13,9 \pm 0,1), (14,0 \pm 0,2) року відповідно в першій, другій і третій групах.

Відбір для дослідження проводили за критеріями: наявність морфологічних ознак ушкодження нефронів, ознак тубулоінтерстиціального нефриту, сечового або нефротичного синдромів, переважання в сечовому осаді гломерулярних (змінених) еритроцитів, лімфоцитів. Критеріями виключення з дослідження були: нейтрофільна лейкоцитурія, уролітіазний тип подагричної нефропатії, гостра сечокишла блокада в анамнезі або статусі, наявність первинної (неподагричної) патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції сечовивідних шляхів, природжені аномалії сечовивідної системи), ниркова недостатність, тяжкі хвороби печінки, які супроводжувалися гіперферментемією, вік хворих понад 70 років.

Застосування ловастатину для лікування цієї категорії хворих було вмотивоване його доведеною ефективністю в разі гіперліпідемії Іа і Іб типів, які переважно й спостерігаються у хворих на подагричний нефрит [2, 4]. Лікування ловастатином у другій і третій групах починали з призначення 20 мг/д — увечері. Добова доза ловастатину до кінця 4 місяця лікування в середньому становила 40 мг. Для зіставлення отриманих результатів ми використали показники ліпідограми до лікування і через 4–6 місяців від його початку. Отримані результати порівнювали з відповідними показниками у 30 практично здорових людей аналогічного віку та статі.

У сироватці крові хворих і здорових визначали концентрації загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ). Концентрацію ХС ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ) отримували за визначенням: $(ХС\ ЛПДНГ) = ТГ : 5$. Вміст ХС ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) розраховували за формулою $(ХС\ ЛПНГ) = ЗХ - ((ХС\ ЛПВГ) + (ХС\ ЛПДНГ))$. Обчислювали коефіцієнт атерогенності (КА): $КА = (ЗХ - (ХС\ ЛПВГ)) : (ХС\ ЛПВГ)$, визначали відношення $(ХС\ ЛПНГ) : (ХС\ ЛПВГ)$.

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 5.1», розраховуючи критерії *t* і χ^2 . Відмінності між порівнюваними показниками вважали статистично значущими в разі $p < 0,05$.

Результати

Отримані показники ліпідного обміну наведено в табл. 1.

У хворих 1 групи лікування сприяло зниженню рівнів ЗХ, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ і КА, проте ці показники після лікування статистично значущо відрізняються від таких у здорових людей, тобто цільових значень і медикаментозної компенсації гіперліпідемії не досягнуто.

Інші наслідки отримано у хворих, що одержували тільки ловастатин (2 група). Показники ЗХ як до, так і після лікування практично не змінювалися й відповідали контрольній групі. Концентрації ТГ і ХС ЛПНГ на тлі лікування знизилися до норми. Вміст ХС ЛПВГ відповідав контролю й не змінився. Спостерігалася тенденція до зниження КА, хоча ні до, ні після лікування він не відповідав показнику в контрольній групі.

Комбіноване лікування (3 група) сприяло зниженню концентрації ЗХ, але не ТГ. Показники вмісту ХС ЛПВГ і ХС ЛПДНГ не змінювалися, до й після лікування відповідали нормі. Відзначили істотне зниження концентрації ХС ЛПНГ, КА і відношення $(ХС\ ЛПНГ) : (ХС\ ЛПВГ)$ до рівня контрольної групи. Розвитку ускладнень у період лікування ловастатином ми не спостерігали.

За останнє десятиліття змінилися уявлення про роль патогенетичних механізмів у виникненні та прогресуванні хронічного подагричного імунотоксичного гломерулонефриту. Особливість його появи полягає в тому, що в процесі ініціації захворювання головну етіологічну роль відіграє порушений пуриновий обмін з відкладанням сечової кислоти й уратною імбібіцією інтерстицію. Як вважають, монотрієвий урат натрію має здатність ушкоджувати гломерулярні структури з імунною відповіддю на це у вигляді утворення

Таблиця 1

Показники ліпідного обміну у хворих на подагричний гломерулонефрит до і після лікування та в здорових осіб ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи, <i>n</i> = 30	Хворі на подагричний гломерулонефрит					
		1 група, <i>n</i> = 63		2 група, <i>n</i> = 5		3 група, <i>n</i> = 5	
		До	Після	До	Після	До	Після
Загальний холестерин, ммоль/л	4,56 ± 0,58	6,15 ± 0,21**	5,84 ± 0,23* **	5,21 ± 0,16	5,10 ± 0,10	7,00 ± 0,01**	5,32 ± 0,12*
Тригліцериди, ммоль/л	1,12 ± 0,52	1,79 ± 0,30**	1,90 ± 0,22**	2,17 ± 0,50**	1,23 ± 0,10*	2,04 ± 0,05**	2,03 ± 0,22**
Холестерин ліпопротеїдів, ммоль/л							
високої густини	1,34 ± 0,08	0,86 ± 0,02*	0,87 ± 0,01**	0,98 ± 0,01	1,02 ± 0,01	0,96 ± 0,01	1,52 ± 0,01
низької густини	3,08 ± 0,77	4,97 ± 0,52**	4,40 ± 0,12* **	3,96 ± 0,50**	3,25 ± 0,71	5,60 ± 0,70**	3,34 ± 0,10*
дуже низької густини	0,20 ± 0,01	0,32 ± 0,01	0,55 ± 0,22* **	0,43 ± 0,13	0,24 ± 0,01	0,41 ± 0,02	0,40 ± 0,01
Коефіцієнт атерогенності	2,41 ± 0,23	6,15 ± 1,50**	5,76 ± 1,20* **	5,02 ± 0,20**	3,88 ± 0,70* **	6,22 ± 1,02**	2,50 ± 0,90*
Відношення (ХС ЛПНГ) : (ХС ЛПВГ)	3,52 ± 0,50	5,12 ± 1,30**	5,01 ± 0,12**	4,55 ± 0,11**	3,22 ± 0,54*	5,45 ± 0,51**	2,19 ± 0,12* **

* Відмінності між значеннями показника до і після лікування є статистично значущими, $p < 0,05$.

** Відмінності між значеннями показника у хворих і здорових осіб є статистично значущими, $p < 0,05$.

циркулюючих імунних комплексів і їхньою подальшою фіксацією на базальній мембрані клубочка. У подальшому імунокомплексний процес підтримується механізмами автоімунізації. До того ж, активація компонента С3 комплекменту сприяє утворенню чинників адгезії нейтрофілів і моноцитів на базальній мембрані й зумовлює її додаткове ферментне ушкодження. Надалі автоімунний механізм підтримується хронічним тубулоінтерстиціальним нефритом [3, 6, 9].

Останніми роками встановлено зв'язок порушеного пуринового обміну з розвитком гіперліпідемії і частотою виникнення ІХС у хворих на подагру. Як вважають, сечова кислота здатна нагромаджуватися в інтимі артерій середнього калібру й реагувати з тромбоцитами за допомогою активації їхньої системи синтезу простагландинів і збільшення тромбоксану А2 з подальшою ініціацією тромботворення [5, 9]. За результатами дослідження Honolulu Heart Program, безсимптомна гіперурикемія (тобто у хворих без наявності клінічних проявів подагри) у чоловіків середнього віку підвищує ризик серцево-судинних захворювань, у тому числі ІХС — в 1,37 разу [3]. У жінок, як виявило дослідження Chicago Heart Association, прогностичне значення гіперурикемії також має велике значення, оскільки ймовірність смерті від ІХС зростала в 1,62 разу, а ймовірність будь-якої серцево-судинної смерті — в 1,59 разу [3].

Вважають, що порушення пуринового і ліпідного обмінів є проявами єдиного патогенетичного процесу в рамках метаболічного синдрому. Під впливом сечової кислоти відбувається інтенсифікація імбібіції інтими атерогенними фракціями ліпопротеїдів, що в сукупності з тромбоцитарними порушеннями, які розвиваються знов таки під її впливом, поглиблює атеросклеротичні ушкодження інтими судин [2]. Залишається недослідженою роль судинного ендотелію та ендотелінів у розвитку судинних і ниркових уражень за подагри.

Крім інших неіменних чинників прогресування гломерулонефритів (артеріальної гіпертензії, протеїнурії, порушень інтрагломерулярної гемодинаміки та ін.) [1, 3, 6, 8], гіперліпідемія є доведеним фактором прогресування гломерулярних ушкоджень і в разі первинних гломерулонефритів [10–12, 17].

Останніми роками виявлено ушкоджувальний вплив атерогенних фракцій ліпопротеїдів на нирковій структурі. Очевидно, виникнення й підтримання вторинної гіперліпідемії за подагри сприяє розвитку й подальшому прогресуванню ниркової патології [15, 16]. Водночас, з огляду на відомий взаємозв'язок гіперурикемії та гіперліпідемії, гі-

потетичне зниження або нормалізація вмісту в сироватці крові сечової кислоти може сприятливо впливати і на ліпідний спектр крові. Правдоподібно, що пригнічення гіперурикемії гальмує швидкість прогресування нефропатії і ниркового фіброзу, а отже, призупиняє розвиток ниркової недостатності. Тому лікування ниркової патології за подагри, особливо за наявності ліпідних порушень, має бути комплексним, із застосуванням гіпоурикемічних і гіполіпідемічних препаратів.

Ловастатин належить до статинів — групи гіполіпідемічних засобів, які мають доведену клінічну ефективність і низьку токсичність. Гіполіпідемічний ефект статинів полягає у сповільненні синтезу холестерину в печінці, зростанні ХС ЛПВГ і кількості рецепторів до ЛПНГ, що інтенсифікує його елімінацію з циркулюючої крові [4]. Крім того, статини сприятливо впливають на міграцію та функціональний стан макрофагів і проліферацію гладком'язових клітин у судинній стінці, що сприяє стабілізації атеросклеротичної бляшки й запобігає утворенню розривів її поверхні, а отже, розвитку гострих коронарних подій [4].

Застосування ловастатину спільно з урикодепресивними засобами (передусім алопуринолом) становить базисну терапію, яка має кілька напрямів: по-перше — зниження рівня сечової кислоти в крові як головного етіологічного чинника розвитку подагричного гломерулонефриту; по-друге — досягнення нормоурикемії саме по собі справляє слабкий гіполіпідемічний ефект; по-третє — додавання до гіпоурикемічного лікування ловастатину посилює гіполіпідемічний ефект урикодепресивної терапії. Це, можна припустити, зрештою сприяє зменшенню ушкодження нирок солями сечової кислоти і атерогенними фракціями ліпопротеїдів, що, можливо, уповільнює прогресування гломерулонефриту. Гіперурикемія в поєднанні з гіперліпідемією є взаємно обтяжливими чинниками, що зумовлюють прогресування ниркового й серцевого ураження [3]. Однак дотепер не оцінено вплив комбінованої (гіпоурикемічної і гіполіпідемічної) терапії на швидкість розвитку нефрофіброзу й ниркової недостатності, ураження судин (передусім серцевих, ниркових і мозкових) і частоти появи гострих коронарних подій у хворих на подагричний гломерулонефрит.

Висновки

Результати патогенетичної терапії подагричного гломерулонефриту у пацієнтів 1 групи виявили, що ступінь зниження концентрації загального холестерину є незначним. Збільшення гіпертригліцеридемії може свідчити про подальше атеросклеротичне ураження судин (передусім серцевих, ниркових і мозкових), нирок (інтерстицію і гломерулярного апарату).

ту) та серця. Монотерапія ловастатином (2 група) істотно не впливала на вміст ЗХ, ХС ЛПВГ, але досить інтенсивно знижувала концентрацію ТГ, ХС ЛПДНГ і ХС ЛПНГ. Комбіноване лікування гіпоурікемічними засобами, імунодепресантами (за наявності нефротичного синдрому) і ловастатином істотно зменшувало концентрації ЗХ і ХС ЛПНГ, а та-

кож КА і відношення (ХС ЛПНГ):(ХС ЛПВГ). Для повноцінного контролю ліпідного гомеостазу, гальмування прогресування нефриту (гіпотетично) і профілактики розвитку гострих та хронічних форм ІХС у хворих на подагру з ураженням нирок оптимальним є тривале застосування комбінації гіпоурікемічного та гіполіпідемічного препаратів.

Цитована література

1. *Бреннер Б. М.* Механизмы прогрессирования болезней почек // Нефрология.— 1999.— № 4.— С. 23–27.
2. *Волков В. И.* Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение // Лікування та діагностика.— 2002.— № 2.— С. 13–22.
3. *Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава и др. // Тер. архив.— 2004.— № 6.— С. 39–46.*
4. *Метелица В. И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.— М.: Медицина, 1996.— С. 483–528.
5. *Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. В. Толкачева, Ю. Л. Караулова // Клини. фармакология.— 2002.— № 3.— С. 32–39.*
6. *Нефрология: Руководство для врачей / Ред. И. Е. Тареева.— М.: Медицина, 2000.— 688 с.*
7. *Ревматические болезни / Ред. В. А. Насонова, Н. В. Бунчук.— М.: Медицина, 1997.— 520 с.*
8. *Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита / И. Г. Каюков, А. М. Есяян, А. Г. Кучер, Ю. А. Ермаков // Нефрология.— 1998.— № 1.— С. 7–14.*
9. *Синяченко О. В.* Подагра / О. В. Синяченко, Э. Ф. Баринов.— Д.: Донеччина, 1994.— 246 с.
10. *Смирнов А. В.* 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.— С. 34–43.
11. *Смирнов А. В.* Лечение нефротической и уремической дислипидотеидемии // Нефрология.— 1998.— № 3.— С. 22–30.
12. *Смирнов А. В.* Нефротическая дислипидотеидемия // Нефрология.— 1998.— № 2.— С. 20–29.
13. *Федорова Н. Е.* Подагра: современные представления. Лечение на разных этапах заболевания / Н. Е. Федорова, В. Д. Григорьева // Клини. медицина.— 2002.— № 2.— С. 9–13.
14. *Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек / Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, Д. Г. Шоничеев, М. В. Лебедева // Тер. архив.— 1999.— № 6.— С. 23–27.*
15. *Grohe H. J.* Glomerular lipids in non-hereditary forms of glomerulopathy / glomerulonephritis // Nephrol. Dial. Transplant.— 1999.— N 14.— P. 1595–1598.
16. *Oda H.* Lipid abnormalities in end stage renal disease / H. Oda, W. F. Keane // Nephrol. Dial. Transplant.— 1998.— N 13, Suppl. 1.— P. 45–49.
17. *Syrjanen J.* Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy / J. Syrjanen, J. Mustonen, A. Pasternack // Nephrol. Dial. Transplant.— 2000.— N 15.— P. 34–42.

Роль ловастатина в корекції ліпидних порушень у больних подагричним гломерулонефритом

Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин

Представлены результаты влияния патогенетической терапии подагрического иммунокомплексного гломерулонефрита, монотерапии ловастатином и их комбинации на состояние липидного обмена. 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. Для полноценного гиполлипидемического лечения и адекватного торможения дальнейшего прогрессирования гломерулонефрита оптимальным является комбинировать патогенетическое лечение с ловастатином.

The role of lovastatin in correction of lipid abnormalities in patients with podagric glomerulonephritis

H. A. Ihnatenko, I. V. Mukhin

The results of effects of pathogenetic therapy of podagric immune complex glomerulonephritis, lovastatin monotherapy and their combination on lipid exchange are presented. Pathogenetic therapy did not provide valuable effect on the state of blood serum lipid spectrum of the patients. Lovastatin monotherapy did not reduce total cholesterol levels though efficiently enough lowered levels of triglycerides and lipoproteins of low and very low density. The combination of pathogenetic treatment and lovastatin is the most optimal for rigorous hypolipidemic treatment and adequate inhibition of the further glomerulonephritis progression.