

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*

**УДК: 616.611-002-08.332-085**

**Шаропова Зарнисо Садуллаевна**

**“Сравнительная оценка эффективности Ловастатин и Розувастатина у  
больных с нефротической формой хронического гломерулонефрита”**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**Академической степени магистра**

*5А 510 103 «Терапия»*

**Научный руководитель:**

**Кандидат медицинских наук, доцент**

**Л.Б. САИДОВА**

**Бухара- 2020**

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ-Артериальная гипертония

АЛТ- аланин трансфераза

АСТ- аспартат трансфераза

ГМГ- гидрокси-метилглутарил

ИМТ-индекс массы тела

ЛПВП- липопротеидов высокой плотности

ЛПНП- липопротеидов низкой плотности

НС-нефротической синдром

ОАВ-общий анализ мочи

ОАК-общий анализ крови

СКФ- скорости клубочковой фильтрации

ТГ- триглицериды

УЗИ-ультра звуковые исследование

ХБП- хронической болезни почек

ХГН- Хронический гломерулонефрит

ХОБЛ-хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХПН- хронической почечной недостаточности

ХС-холестерин

## Введение

На сегодняшний день гломерулонефритом страдает от 10 до 15 взрослых пациентов на 10 000 человек. По частоте выявления среди всех патологий почек это заболевание занимает 3 место, уступая в распространенности только пиелонефриту и мочекаменной болезни. [23] По данным статистики, эта патология выступает в роли самой частой причины инвалидности, которая развивается из-за хронической почечной недостаточности. Примерно у 60 процентов больных острым гломерулонефритом развивается гипертония. У детей в 80 процентах случаев острая форма этой болезни провоцирует различные сердечно-сосудистые нарушения. [23,65]

Нефротический гломерулонефрит диагностируется у 25% больных с хроническим гломерулонефритом, имеет выраженную симптоматику. Хронический гломерулонефрит нефротической формы способен полностью нарушить работу почек. Результаты биохимии крови показывают снижение уровня белка, повышенный уровень холестерина. Содержание холестерина крови достигает 7,8—15,6—26,0 ммоль/л (300—600—1000 мг%).

Механизм нефротической гиперлипидемии индуцировался путём аутоиммунизации, таким образом, исключая возможное повышение транскрипции мРНК из-за цитотоксического эффекта пиромидина. [32]

Было обнаружено, что уровень мРНК печеночной ГОМГ-КоА-Редуктазы был значительно повышен на 3 день после аутоиммунизации, затем он вернулся к исходному. Это позволяет предположить, что регуляция гена ГОМГ-КоА-Редуктазы влияет на уровень сывороточных липидов только на ранней стадии. В данном исследовании уровень мРНК фермента оставался постоянно низким с 3го дня, тогда как плазменные концентрации ОХС, ТАГ, ЛПОНП и ЛПНП повысились. Это позволяет предположить, что регуляция экспрессии гена рецептора к ЛПНП хотя бы частично отвечает за патогенез нефротической гиперлипидемии.

Ловастатин является ингибитором эндогенного синтеза холестерина в печени. В организме, ловастатин, в форме неактивного лактона, непосредственно гидролизуется до соответствующей  $\beta$ -гидроксикислоты - терапевтически активной формы. Эта активная форма действует в качестве конкурентного ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктаза) - фермент, который катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалонат - начальной ступени биосинтеза холестерина. Эффективен в отношении снижения общего холестерина в крови и холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). [28,32,78,97]

### **Цель диссертационной работы**

- \* Изучение переносимости и гиполипидемической эффективности препаратов «ловастатина» и «розувастатина» у больных с нефротической формой хронического гломерулонефрита.

### **Задачи исследования**

- Изучить липидосупрессивный эффект и нефропротективное действие препарата «Ловастатин» и «Розувастатин» у больных с нефротической формой ХГН.
- Провести сравнительную оценку гиполипидемической активности препаратов «Ловастатин» и «Розувастатин» у больных с нефротической формой ХГН.
- Разработка методических рекомендаций гиполипидемической активности препаратов «Ловастатина» и «Розувастатина» у больных с нефротической формой ХГН.

### **Материалы и методы исследования:**

В исследовании будут принимать участие 60 больных с нефротической формой ХГН. Для поставленных задач использовались методы – экспертный анализ, выкопировка данных из первичных медицинских документов и другие.

**Общеклинические:**

- ИМТ
- Измерения артериального давления

**Лабораторно-биохимические обследования:**

- общий анализ крови
- биохимические анализ крови
- общий анализ мочи
- Исследование липидного спектра крови
- Расчёт СКФ
- УЗИ почек.

**Предполагаемая научная новизна:**

Впервые будут изучена сравнит эффективность ловастатин и розувастатин нефротической формой ХГН. Кроме того будет установлена липидосупрессивная и нефропротективная активность препаратов у больных нефротической формой ХГН.

**Практическая значимость:**

Результаты проведёного исследования позволяют обосновать использование «Ловастатин» и «Розувастатин» разработать схему его применения в качестве патогенетического средства с гиполипидемическим эффектами у больных нефротической формой ХГН.

### **Структура и объём работы:**

Диссертация изложена на **61** страницах машинописного текста (шрифт текста TimesNewRoman, размер шрифта 14, межстрочный интервал 1,5), включает введение, литературный обзор, материал и методы обследования, результаты и обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, **10 таблиц и 4 диаграмм**. Указатель литературы включает 112 источников (61 отечественных и 51 зарубежных).

**Апробация работы.** Диссертация апробирована на кафедральном заседании кафедры Внутренних болезней и эндокринологии.

### **Опубликованность результатов.**

# І ГЛАВА

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Распространенность хронический гломерулонефритов.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) – иммунно-воспалительное заболевание почек с первичным и преимущественным поражением почечных клубочков, а также с вовлечением в патологический процесс других структурных элементов почечной ткани.[12,14,15,34] Заболевание поражает преимущественно лиц молодого возраста, характеризуется неуклонным прогрессированием и, по общему мнению, является самой частой причиной хронической почечной недостаточности (ХПН), что определяет его медико-социальную значимость. Во врачебной практике это заболевание известно давно.[34,35,37] Оно было известно Р. Брайту, фигурирует в лекциях С.П. Боткина, в трудах С.С. Зимницкого, Ф. Фольгарда и Т. Фара, М.И. Вихерта, М.С. Вовси и многих других отечественных и иностранных авторов. В современных условиях ХГН изучали Е.М. Тареев, В.В. Серов, М.Я. Ратнер, Л.А. Пыриг, И.Е. Тареева, Н.А. Мухин и другие отечественные нефрологи. По сравнению с острымгломерулонефритом хронический встречается в 4-7 раз чаще. Больные с хроническим гломерулонефритом составляют 1-2% всех терапевтических больных (Л.А. Пыриг, ), а среди умерших он выявляется в 1% всех вскрытий (Е.М. Тареев,). По данным статистических отчетов, распространенность гломерулонефрита в различных регионах составляет 3,6-8,8 случая на 10 тыс. населения, большая его частота отмечается в районах с сырым и холодным климатом (Г.П.Шульцев,) [34,35,37,67,73,75]

Нефропатии представляет собой заболевания, в основе которых лежит двухстороннее, диффузное симметричное поражение почек. Эксперты ВОЗ в 2006 г. также приводят к выводу, что «гломерулонефрит – это реакция гломерул почек не иммунное повреждение». Заболеваемость первичным

хроническим ГН составляет 13—50 случаев на 10 000 населения; для вторичного хронического ГН заболеваемость зависит от распространенности основного заболевания. Первичный хронический ГН наблюдают в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин, вторичный — в зависимости от основного заболевания, например волчаночный нефрит чаще возникает у женщин, а хронический ГН при узелковом периартериите — у мужчин.[10,11] Хронический ГН может развиваться в любом возрасте, однако наиболее часто у детей 3-7 лет и взрослых 20-40 лет. Смертность зависит от формы хронического ГН, темпов прогрессирования в ХПН.[10,11,25,26,27,34] По распространенности среди детей гломерулонефрит как приобретенное постинфекционное заболевание почек занял второе место, также он чаще всего приводит к инвалидизации больных по причине хронической недостаточности почек, как гласит статистика.[68] Гломерулонефрит может настичь детей разного возраста, но чаще всего — ребятишек от 3 до 12 лет, а наличие нефрита у детей 10 лет и старше переводит болезнь в хроническую форму. [68,69,70]

Хронический гломерулонефрит регистрируется как у мужчин, так и у женщин, но у мужчин чаще (65%:35%). Болеют главным образом (в 70-90% случаев) лица молодого и среднего возраста, среди лиц старше 60 лет это заболевание встречается лишь в 1,1% случаев (А.С.Чиж, ).[1,2,8] По данным С.И.Рябова, этиологический фактор удается установить у 50% больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН), в то время как И.Е. Тареевой, Е.М. Шиловым он был верифицирован лишь у 5–10% пациентов; у остальных больных причина болезни остается неизвестной.[97,98,99,100,101]

В этиологии ГН играют роль инфекции (наиболее четко при остром постстрептококковом ГН), токсические вещества (органические растворители, алкоголь, ртуть, свинец и др.), экзогенные антигены, действующие с вовлечением иммунных механизмов, в том числе и в рамках гиперчувствительности немедленного типа (атопии), редко - эндогенные



антигены - ДНК, мочевая кислота, опухолевые.  
[6,37,41,45,63,64,67,73,84,85,94]

## **1.2. Нарушения липидный баланс на нефротической формой хронической гломерулонефрита.**

Гломерулонефриты (ГН) – представляет собой неоднородные по этиологии, иммуновоспалительные заболевания почек с начальным и преимущественным поражением клубочков, но вовлекающее и канальцы, и межпочечную ткань, что приводит к снижению здоровья и образованию [97,105]

Клинико-лабораторные симптомы мембранопролиферативного ГН укладываются в 4 варианта: Острый нефротический синдром: макро или микрогематурия, отёки, АГ, Рецидивирующая макрогематурия, Изолированный мочевой синдром (гематурия с протеинурией), НС. У детей наиболее характерное проявление мембранопролиферативного ГН — «смешанная форма» — НС с гематурией и/или с АГ. [3,4,5,8,11] Диагноз подтверждают с помощью биопсии почки. У большинства пациентов с мембранопролиферативным [3,4,5,8,11,33,37]

ГН развивается ХПН, у половины из них — в течение. Маркеры повреждения почек — любые изменения, выявляющиеся при клинико-лабораторном обследовании, которые отражают наличие патологического процесса в почечной ткани, например: альбуминурия, протеинурия, гематурия, цилиндрурия, изменение электролитного состава мочи и крови, стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и др. Критерием снижения функции почек является уровень СКФ, стандартизированной на поверхность тела, находящийся ниже нормальных значений, т. е. <90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Если СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, наличие ХБП устанавливается даже при отсутствии каких-либо маркеров почечного повреждения. [26,27,28,53,56,90,96,97,98]

Клинические рекомендации 10 лет от начала болезни. Прогностически неблагоприятными признаками являются персистирующий НС, АГ, раннее

снижение почечных функций. При изолированном мочевом синдроме течение более благоприятное, при этом морфологические изменения носят очаговый характер. Кроме того, со степенью гипоальбуминемии обратно коррелирует выраженность гиперхолестеринемии, что объясняется компенсаторным характером повышения синтеза липопротеидов в печени при нефротическом синдроме. Имеет значение также пониженный катаболизм липопротеидов из-за уменьшения активности липопротеинлипаз. Изучена эффективность длительной гиполипидемической терапии ловастатином на течение хронического гломерулонефрита в сочетании с гиперлипидемией. Лечение ловастатином привело к достоверному снижению уровня холестерина и протеинурии, а также торможению роста креатинина в сыворотке крови в основной группе, в отличие от группы сравнения. Авторами Ott С., Ritt М. с соавт. Проведено исследование, в котором изучалось действие розувастатина на функцию почек. В исследовании принимали участие 40 пациентов с дислипидемией. [44,47,48,105,110] Оценивался почечный плазменный поток (renal plasma flow), который напрямую зависит от почечного кровотока и представляет собой объем плазмы крови, доставленный к почкам за единицу времени, а также СКФ. Результаты исследования показали, что статины не влекут за собой опосредованные изменения внутрпочечной гемодинамики у больных с гиперхолестеринемией, а значит, не связаны с их терапевтическим эффектом. Ott С., Schlaich М. Р. с соавт. Опубликовали другие результаты проведенного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого испытания, в котором изучали влияние розувастатина у 40 пациентов с гиперхолестеринемией. Основной целью исследования было оценить влияние 6-недельного лечения розувастатином на базальную активность NO-синтазы в почечной сосудистой сети путем измерения почечного плазменного потока. [9,10,13,18,24,26,28,44,47,48] В ходе наблюдения авторам удалось показать, что лечение с помощью розувастатина улучшило базальную активность NO-синтазы в почечных сосудах у пациентов с

гиперхолестеринемией, что может свидетельствовать о нефропротективном эффекте статина.[47,48] В силу тесной связи между изменением функции почек и сердечно-сосудистых событий эти нефропротективные эффекты статинов могут способствовать улучшению прогноза жизни у пациентов с нарушением функции почек.[47,48,40] Позднее были получены клинические данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии гиполипидемической терапии на функциональное состояние почек и уровень протеинурии при ХГН .[47,48,49,79,81,97]

### **1.3. Основные механизмы прогрессирования дислипидемиями**

У больных с диагнозом ХБП одним из факторов риска данного заболевания является развитие и прогрессирование нарушений липидного обмена [14,26]. Согласно многочисленным клиническим исследованиям, гиперлипидемия стоит на первом месте среди метаболических расстройств при ХБП [14,17,26,27].

Предположение о взаимосвязи между накоплением липидов и заболеванием почек впервые было сделано еще в 1860 г. Рудольфом Вирховым [18], который в своих лекциях в Институте патологии г. Берлина отмечал «жировое перерождение почечного эпителия как стадию болезни Брайта» (историческое обозначение гломерулонефрита, описанного в XIX веке британским ученым Ричардом Брайтом, одним из отцов-основателей нефрологии) [18,19]. В 1982 году в журнале Lancet впервые была опубликована статья J. Moorhead и соавт. [10,18,19], в которой авторы предложили гипотезу нефротоксичности липидов, что послужило стимулом для дальнейшего исследования липидов при болезни почек. Это была первая публикация, где введено понятие о том, что компенсационный синтез липопротеидов печени в ответ на экскрецию альбумина с мочой может привести к прогрессивным заболеваниям почек и что патогенез

атеросклероза и гломерулосклероза при повреждении почек может иметь общий путь. При этом процессе персистирующая альбуминурия стимулирует избыток синтеза липопротеидов в печени, тем самым нарушая цикл синтеза липидов. Было высказано предположение, что многие из заболеваний гломерулярного и тубулоинтерстициального аппарата связаны с атеросклерозом (предложен термин «гломерулярный атеросклероз»), в том числе с дислипидемиями. С тех пор многочисленные клинические и лабораторные исследования подтвердили гипотезу о том, что гиперлипидемия является результатом компенсаторного синтеза липопротеидов печени в ответ на экскрецию альбумина с мочой и способствует прогрессированию атеросклероза и гломерулосклероза [10,11,18,19].

Основными липидами, находящимися в плазме крови человека, являются:

#### I. Липиды:

- холестерин (ХС);
- триглицериды (триацилглицериды) (ТГ);
- фосфолипиды (ФЛ);
- жирные кислоты (ЖК).

#### II. Липопротеины:

- хиломикроны (ХМ);
- липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП);
- липопротеины промежуточной плотности (ЛППП);
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП);
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

В клинической практике принято оценивать содержание липидов только в плазме или сыворотке крови. Их расчет не производится на объем цельной крови. В сыворотке определяется в среднем на 3 % больше ХС и ТГ, чем в плазме. Для особо точных измерений и сопоставлений используется следующая формула:  $X_{\text{Сплазмы}} = X_{\text{Ссыворотки}} : 1,03$ . Для ТГ применяется аналогичная формула. Уровень липидов в крови зависит от возраста, половой принадлежности, факторов внешней и внутренней среды, например характера питания, физической активности, гормонального статуса и др.

Основные механизмы прогрессирования ХБП, связанные с обменом липидов, отличаются в зависимости от стадии процесса. При этом имеются некоторые общие черты развития, в основе которых лежат повышенные уровни ХС, ТГ, ЛПНП и низкий уровень ЛПВП в плазме крови [32, 43]. Было показано, что у нефрологических пациентов дислипидемия приводит к повреждению эндотелия капилляров клубочков и отложению липидов в мезангиальных клетках, которые связывают и окисляют ЛПНП, стимулируя пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза [14]. Гиперлипидемия повышает активацию мезангиальных клеток, имеющих рецепторы к ЛПНП, что приводит к стимуляции клеточной пролиферации и увеличению синтеза макрофагов, факторов хемотаксиса, компонентов внеклеточного матрикса, активатора плазминогена-1, активных форм кислорода и др. При этом ЛП, отложившиеся в базальной мембране клеток, связывают гликозаминогликаны и тем самым повышают проницаемость мембраны для белков. В результате этого процесса отфильтрованные в клубочках ЛП оседают в канальцах почек, что инициирует тубулоинтерстициальные процессы и склероз. В дальнейшем повышенное содержание липидов приводит к захвату их эпителием канальцев и депозиции внутри клеток. Отложение липидов в мезангиоцитах и канальцевом эпителии придает клеткам характерный пенистый вид. Это приводит к их дистрофии и атрофии с накоплением липидного материала в межклеточном пространстве

[14,18,19,32,43] Морфологическим субстратом ХБП является гломерулосклероз, характеризующийся независимо от первичной патологии почек склерозом мезангия, экспансией внеклеточного матрикса, в состав которого входят ламинин, фибронектин, гепарансульфат протеогликан, коллаген IV типа и интерстициальный коллаген (в норме отсутствует в клубочках).

Увеличение внеклеточного матрикса, замещающего функционально активную ткань, — комплексный процесс, протекающий с участием различных факторов роста, цитокинов и тепловых шоковых протеинов. Установлено, что у большинства больных с СКФ около 25 мл/мин и ниже терминальная хроническая почечная недостаточность возникает независимо от характера заболевания. Существует адаптивный ответ внутрипочечной гемодинамики на потерю массы действующих нефронов. Это проявляется в снижении сопротивления в афферентной и эфферентной артериолах функционирующих нефронов, приводящем к усилению скорости внутриклубочкового плазмотока, то есть к гиперперфузии клубочков и повышению гидравлического давления в их капиллярах. В результате возникает гиперфльтрация, а впоследствии — гломерулосклероз. Дисфункция эпителия канальцев тесно связана с развитием тубулоинтерстициального фиброза. Канальцевый эпителий способен к синтезу широкого спектра цитокинов и факторов роста. В ответ на повреждение или перегрузку он усиливает экспрессию молекул адгезии, синтез эндотелина и других цитокинов, способствующих тубулоинтерстициальному воспалению и склерозу. Любое повреждение стенки сосуда стимулирует агрегацию тромбоцитов с выбросом тромбоксана — мощного вазоконстриктора, играющего интегральную роль в развитии артериальной гипертензии.

Это приводит к повышению системного артериального давления, внутриклубочкового давления в интактных нефронах и способствует

гломерулосклерозу. Повреждение почечной ткани и развитие фиброза активности и агрегации тромбоцитов стимулирует гиперлипидемия, сочетание которой с артериальной гипертензией сопровождается еще более выраженными изменениями клубочков. Выявление начальных проявлений нарушения липидного обмена у пациентов с хроническими почечными заболеваниями позволяет определить группы высокого риска с неблагоприятным исходом ХБП, а своевременно назначенная терапия — предупредить развитие заболевания. [14,18,19,32,43,45,67]

#### **1.4. Гиполипидемической терапии на течение ХГН с нефротическим синдромом**

Несмотря на достаточно большое количество сведений, свидетельствующих о благоприятном влиянии гиполипидемической терапии на течение ХГН с нефротическим синдромом, патогенетические механизмы ренопротективного действия гиполипидемических препаратов при ХГН в настоящее время требуют уточнения. Целью исследования явилась оценка влияния ингибитора ГМГ-КоА – редуктазы симвастатина на основные показатели цитокинового профиля плазмы крови больных ХГН, а также на показатели липидного спектра крови, уровень креатинина крови и протеинурию. [11,12,45,48,102]

Как способ контроля необходимо перед началом приёма статинов оценить липидный профиль пациента, АСТ, АЛТ, КФК. Через 4-6 недель на фоне гиполипидемической терапии следует повторить указанные исследования. Кроме того, необходимо помнить о лекарственном взаимодействии. Статины взаимодействуют с антацидами, фенозоном, колестиполом, дигоксином, эритромицином, кларитромицином, азитромицином, гормональными контрацептивами, амлодипином. Особенно

осторожными следует быть при одновременном применении статинов и фибратов из-за повышенного риска развития рабдомиолиза.[1,2,7,14]

Основной целью лечения ХГН, протекающего без НС, является блокада не иммунных механизмов прогрессирования заболевания и превентивное развитие артериальной гипертензии (АГ) и ХПН. Расширение возможностей такого лечения обусловлено результатами исследований, представивших доказательства о роли факторов прогрессирования ХГН, таких как: протеинурия, АГ, интрагломерулярная гипертензия и гиперфльтрация, активация ангиотензина-2 и ренин-ангиотензиновой системы, напряжение сосудистой стенки капилляров клубочка, гиперлипидемия, перегрузка белком, дефицит оксида азота, активация перекисного окисления липидов, интрагломерулярная гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция.[29,33,56,59,81] Сегодня очевидно, что эффективное лечение и профилактика заболеваний, связанных с атеросклерозом, возможны только при своевременной диагностике атерогенных дислипидемий, правильном обозначении стратегических целей гиполипидемической терапии и выборе индивидуальной тактики назначения препарата для больного. В настоящее время выделяют семь групп препаратов, регулирующих уровни различных фракции ХС и триглицеридов (ТГ) в крови: никотиновая кислота и ее производные, секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы), дериваты фиброевой кислоты (фибраты), ингибиторы синтеза ХС в кишечнике (эзетимиб), статины, появившиеся с 2000 годов «СЕТР-ингибиторы» – ингибиторы белков-переносчиков эфиров ХС, которые значимо до 50-60% повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и мипомерсен – ингибитор PCSK9. [29,33]

Мипомерсен – первый в своем классе ингибитор синтеза аро-В, в настоящее время находящийся в поздней стадии разработки. Он предназначен для снижения ХС ЛПНП, путем предотвращения формирования атерогенных липидов, переносящих холестерин по кровотоку. Препарат действует за счет



снижения продукции аполипопротеина В (apoB), обеспечивающего структурную основу для атерогенных липидов, включая ЛПНП и липопротеина (Lp(a)) и предназначен для лечения пациентов с тяжелыми формами семейной гиперхолестеринемии .[12,14,20,28,29,36,40,45]

### **1.5. Механизм действия статины**

К липидкорректирующим медикаментозным средствам относятся статины, фибраты, никотиновая кислота, секвестранты желчных кислот, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты. Статины являются структурными ингибиторами фермента гидроксид-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — основного фермента, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания холестерина печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛПНП на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП и таким образом снижают концентрацию ХС в крови.[15,16,78] Наряду с гиполипидемическим действием статины обладают плеiotропными эффектами. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень С-реактивного протеина — маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Статины различают по способу их получения.[15,16,66,67,70,78,79] Так, ловастатин, симвастатин и правастатин являются природно-синтезированными соединениями, получаемыми из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибов, в то время как флувастатин, аторвастатин и розувастатин являются синтезированными препаратами.[8,13,24,25,26,43,48,49,52,55,56,79,91]

Среди больных ХГН с изолированным мочевым синдромом нарушения липидного обмена встречаются с частотой до 24%, а при НС — до 100%.

Развитие гиперлипидемии при ХГН рассматривается сегодня с позиции фактора прогрессирования заболевания поскольку липопротеиды низкой и очень низкой плотности способны проникать в мезангий, оказывать повреждающее воздействие на структуры нефрона, потенцировать пролиферацию мезангиоцитов, способствовать накоплению основного вещества базальной мембраны, а реабсорбция липопротеидов в проксимальных канальцах содействует прогрессированию тубуло-интерстициального склероза. С другой стороны, продолжительное существование гиперлипидемии приводит к развитию коронарсклероза. В этом контексте проблема острых и хронических форм ИБС у нормо и особенно гипертензивных пациентов ХГН остается весьма актуальной. [13,17,18]

#### **1.6. Гиполипидемические препараты**

Гиполипидемические препараты в настоящее время представлены разнородными группами средств, среди которых в ряду наиболее эффективных и безопасных стоят статины. В экспериментах была показана способность ловастатина уменьшать степень инфильтрации макрофагами гломерул, выражать пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими цитокинов. В нашей работе статины назначались при уровне холестерина крови более 5,2 ммоль/л. Статины выбраны с точки зрения клинической эффективности и способности снижать гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию, понижать фибриноген плазмы, стабилизировать клеточные мембраны, угнетать АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов, тормозить продукцию тромбоксана и снижать концентрацию 1-го ингибитора тканевого активатора плазминогена. [12,44,79,90]

Активные формы кислорода в организме постоянно образуются активированными макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, эндотелиальными и мезангиальными клетками, гломерулярным

эпителием[28]. Витамин Е является одним из самых мощных факторов, обезвреживающих токсические продукты перекисного окисления липидов, стабилизирующий липидный состав и физиологическое состояние клеточной мембраны и защищающий ее от деструктивных процессов. [4,25,26,28]

Гипертриглицеридемия развивается в результате нарушения липолиза триглицеридов, вследствие подавления ее активностью неизвестными факторами, присутствующими в уремической плазме. У пациентов, находящихся на гемодиализе, при применении гиполипидемических препаратов удается восстановить активность ферментов, отвечающих за липолиз, до нормального уровня.[65,68,73]

Вторичная гиперлипидемия нередко сохраняется у пациентов после успешной пересадки почки. Чаще встречается повышение уровня липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности. Важную роль в происхождении посттрансплантационной атерогенной гиперлипидемии играют назначаемые иммуносупрессоры и стероиды. При всех заболеваниях почек повышается уровень атерогенного липопротеида(а), что создает дополнительные трудности в коррекции дислипидемии у этих больных. Ряд лекарственных препаратов способен вызывать появление или обострение уже имеющихся гиперлипидемических расстройств. [16,34,65,68,73,99]

Тиазидные диуретики (хлорталидон или гидрохлортиазид, гипотиазид) при длительном применении могут умеренно повысить уровни триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности. Они не влияют на уровень липопротеинов высокой плотности. Однако у больных сахарным диабетом атерогенный эффект тиазидных диуретиков может быть более выраженным и включать в себя снижение уровня липопротеинов высокой плотности. Спиринолактон и индапамид не влияют на метаболизм липидов и углеводов, даже у больных сахарным диабетом [16,34,65,68,73,96,97,98,99,105,106,108,112].

Длительное применение бета-адреноблокаторов (БАБ) без внутренней симпа-томиметической активности (ВСА) может повысить уровень триглицеридов на 15-30% за счет усиленного образования липопротеинов очень низкой плотности и снизить концентрацию липопротеинов высокой плотности на 6-8%. БАБ более заметно влияют на уровень триглицеридов у пациентов с уже имеющейся гипертриглицеридемией. [21,23] Антагонисты кальция не оказывают влияния на липидный профиль плазмы крови. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) нейтральны в отношении липидов плазмы, или в незначительной степени могут снижать уровни общего холестерина и триглицеридов у больных сахарным диабетом [16,21,23,24,34,65,68,73,96,97,98,99,105,106,108,112].

Статины являются структурными ингибиторами фермента гидроксиметилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА), основного фермента, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания холестерина, печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к липопротеинам низкой плотности на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока их атерогенные частицы и, таким образом, снижают концентрацию холестерина в крови. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными эффектами. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень С-реактивного белка маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. По мнению многих исследователей, плеiotропные эффекты статинов не связаны с их гиполипидемическим действием. Мевалонат является основным метаболитом не только для синтеза холестерина, но и для синтеза изопреноидных промежуточных соединений, таких как фарнезилфосфат (FPP) или геранилгеранилпирофосфат (GGPP). Эти молекулы участвуют в активации и внутриклеточном транспорте белков Rho и Ras, которые, в свою очередь, являются ключевыми для пролиферации,

дифференциации клеток, в т.ч. гладкомышечных клеток и клеток иммунной системы. Статины различают по способу их получения: так ловастатин, симвастатин и правастатин являются природно синтезированными соединениями, получаемыми из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибов, в то время как флувастатин, аторвастатин и розувастатин являются синтезированными препаратами. В России зарегистрированы оригинальные статины: ловастатин (Мевакор), правастатин (Липостат), флувастатин (Лескол Форте) симвастатин (Зокор), аторвастатин (Липримар) и розувастатин (Крестор), а также большое количество генерических статинов. Статины наиболее эффективно снижают уровень липопротеинов низкой плотности. В зависимости от дозы при гиперлипидемии IIa-IIb типа, статины снижают уровень этого липопротеина до 65%. Действие статинов на уровень липопротеинов низкой плотности является дозозависимым. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС-ЛНП на 6% («правило шести процентов»). Статины в незначительной степени влияют на уровни триглицеридов и липопротеинов высокой плотности. Как правило, они снижают уровень триглицеридов на 10-15% и повышают уровень липопротеинов высокой плотности на 8-10% [2,4,5,6,8,11,14,15,16,17,19,22,25,26,27,31,32,30,32,39,40,45,].

Не смотря на очевидную положительную роль статинов, их назначение требует определённой осторожности. Не следует назначать статины лицам с активными заболеваниями печени в анамнезе, жировым гепатозом с небольшой гиперферментемией (хотя имеются противоречивые данные), при выраженных метаболических заболеваниях (неконтролируемый сахарный диабет и клинически выраженный гипотиреоз)[10]. Статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии, когда активность АСТ и АЛТ в 3 раза выше верхней границы нормы. Также они противопоказаны детям, беременным и кормящим женщинам, а также лицам с повышенной

чувствительностью к ингибиторам редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А. Статины предпочтительно не назначать женщинам репродуктивного возраста, которые не используют адекватные методы контрацепции.

Как способ контроля необходимо перед началом приёма статинов оценить липидный профиль пациента, АСТ, АЛТ, КФК. Через 4-6 недель на фоне гиполипидемической терапии следует повторить указанные исследования. Кроме того, необходимо помнить о лекарственном взаимодействии. Статины взаимодействуют с антацидами, фенозоном, колестиполом, дигоксином, эритромицином, кларитромицином, азитромицином, гормональными контрацептивами, амлодипином. Особенно осторожными следует быть при одновременном применении статинов и фибратов из-за повышенного риска развития рабдомиолиза [2,4,5,6,8,11,14,15,16,17,19,22,25,26,27,31,32,30,32,39,40,45,52,53,59,61,62,63,77,78,84,88,92,93,94,97,101].

Из всего выше изложенного понятно, что именно предотвращение ремоделирования сердца может быть ключом к прерыванию порочного круга в формировании хронической сердечной недостаточности. И несомненно важную роль в этом играет комбинированная терапия с включением статинов. Всё больше укрепляется представление о том, что фармакологические эффекты этой группы лекарственных средств заключаются не просто в снижении холестерина [2,4,5,6,8,11,14,15,16,17,19,22,25,26,27,31,32,30,32,39,40,45,52,53,59,61,62,63,77,78,84,88,92,93,94,97,101,111].

### **1.7. Противولیпидемических свойств розувастатин**

Таким образом, самые современные нефрологические рекомендации предполагают необходимость лечения статинами пациентов с ХБП. При этом не указаны целевые значения и показатели, которых следует достигать при

назначении статинов и их комбинации с эзетимибом. Для коррекции уровня холестерина и его прогностически неблагоприятных фракций практически безальтернативно в клинической практике используются статины.

Статины — класс лекарственных средств, эффективно снижающих уровень холестерина и ЛПНП путем ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), таким образом блокируя первый этап синтеза холестерина. В норме уровень холестерина ЛПНП составляет 100 мг/дл (2,5 ммоль/л). При уровне холестерина ЛПНП больше 160 мг/дл (4,1 ммоль/л), даже при отсутствии клинических проявлений атеросклероза, показан прием статинов. Перечень наиболее часто применяемых статинов, а также некоторые дополнительные данные представлены [50, 52].

Из всех перечисленных препаратов обращают на себя внимание наиболее назначаемый в США и Великобритании симвастатин, наиболее инновационные — розувастатин и питувастатин. Основные показатели фармакодинамики представлены [34,50,52,76].

Одним из самых репрезентативных исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности различных представителей данного класса лекарственных средств, в рамках которого оценивались антилипидемические свойства различных статинов, в частности розувастатина, препарата, которому мы хотим отвести главенствующую роль в этой статье. Стоит также упомянуть, что статины, помимо противоллипидемических свойств, обладают также значительными противовоспалительными свойствами. Последнее немаловажно, если учесть, что воспалительный процесс является одним из основополагающих звеньев в патогенетической цепи атеросклероза.

Множеством крупномасштабных исследований была доказана значительная эффективность статинов в снижении активности С-реактивного белка.

Среди таких исследований необходимо отметить программу в которой испытуемым препаратом также был упомянутый выше розувастатин.

Кроме того, данные исследования показывают, что снижение уровня С-реактивного белка оказывает значительный положительный эффект на течение атеросклероза. Авторы исследования пришли к выводу, что при нормальном уровне липидемии, достигнутом путем приема статинов, у пациентов с низким уровнем С-реактивного белка наблюдались более благоприятные исходы после перенесенного инфаркта миокарда и более медленное прогрессирование системного атеросклероза. Продолжая тему противовоспалительного эффекта статинов, также стоит упомянуть работу, в которой было продемонстрировано, что статины также снижают активность веществ из семейства интерлейкинов, обладающих системным провоспалительным действием.

На сегодняшний день доказательная медицина накопила огромное количество данных об эффективности и различных деталях фармакодинамики статинов, что позволяет адекватно оценивать не только преимущества одних препаратов перед другими, но и целесообразность их назначения тому или иному пациенту. Как было упомянуто выше, мы хотим детальнее рассмотреть особенности одного определенного представителя группы статинов — розувастатина. Данный препарат последнего поколения статинов давно завоевал лидирующие позиции по эффективности и безопасности среди своих аналогов и на сегодняшний день является флагманом медикаментозной противолипидемической терапии. Он также является главным исследуемым препаратом в рамках всех современных исследований.

Причиной этого прежде всего является его значительное превосходство в снижении уровня холестерина и ЛПНП над другими представителями статинов. Также исследование V.S. Nade et al., данные которого были



опубликованы в начале 2015 года, показывает благоприятный эффект розувастатина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. По его результатам авторы заключили, что применение розувастатина приводит к регрессу структурных повреждений эндотелия, возникших вследствие сахарного диабета [11,50,52,76,89,96]. С каждым днем находится все больше возможностей для применения медикаментозной терапии с использованием статинов у различных контингентов пациентов. Так, в работе J. Zhang 2015 года представлены данные 2998 пациентов с сахарным диабетом и ХБП, которым проводилась контрастная ангиография, и исследовалась способность розувастатина снижать или нивелировать неблагоприятные эффекты этой процедуры на эндотелий сосудов и спровоцированное контрастом повреждение почек [11,22,50,52,76,89,96].

Принципы современной медицины основаны на том, что лечение любого заболевания должно быть патогенетическим. Именно это является причиной повсеместного распространения препаратов группы статинов в последние десятилетия.

Следует помнить, что большинство кардиологических и нефрологических заболеваний, хоть и выделены в отдельные нозологические формы, зачастую являются распространенными осложнениями системного атеросклероза. С учетом этого медикаментозная терапия, нацеленная на контроль липидемического профиля, в обязательном порядке входит в комбинированное лечение всех нефрологических и в особенности кардиологических пациентов. Целесообразность такого принципа убедительно проиллюстрирована в масштабном исследовании, затрагивающем 12 европейских стран, по оценке существующего кардиоваскулярного риска у определенных групп пациентов и возможности его снижения. Данные по всем исследуемым странам показали схожие результаты, которые свидетельствовали о том, что медикаментозный контроль уровня холестерина, ЛПНП и ЛПВП позволяет существенно

снизить кардиоваскулярные риски и десятилетние показатели смертности. [11,22,50,52,76,89,96,97].

### **1.8. Гиполипидемических препаратов на прогрессирование ХБП и ХПН.**

Хронический гломерулонефрит (ХГН) – иммуновоспалительное заболевание прогрессирующего течения с исходом в нефросклероз. Кроме иммунных механизмов в прогрессировании принимают участие и неиммунные механизмы. Известно, что многие факторы риска и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек (ХБП) являются общими [1, 2]. Взаимоотношения почки и сердечно-сосудистой системы выстраиваются по механизму обратной связи и поддерживаются факторами риска, действующими двунаправлено и придающими всей кардио-ренальной системе или «кардио-ренальному континууму» патогенетическую устойчивость [2, 3, 4].

Дислипидемия является модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирования заболеваний почек [1, 6]. Статины – основные препараты в лечении дислипидемий. Длительное применение статинов снижает частоту смертельных исходов от ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний на 25-40% [6]. Премета-анализе 13 клинических исследований было установлено, что липидснижающая терапия обладает и ренопротективными свойствами, способствуя замедлению темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшению протеинурии у пациентов с хроническими заболеваниями почек [7]. Повышение уровня холестерина может влиять на рост внутриклубочкового давления, в то время как гиполипидемические препараты могут оказывать лечебный эффект, не затрагивая клубочковую гемодинамику. Роль гиперлипидемии в прогрессировании почечных заболеваний подтверждена данными

исследований, в которых описаны механизмы снижения синтеза холестерина в печени, замедляющие при этом прогрессирование ХПН и гломерулосклероза. [1,2,4,6,7].

Существуют противоречивые данные о влиянии гиполипидемических препаратов на прогрессирование ХБП и ХПН. Некоторые исследования показывают, что статины замедляют темпы снижения функции почек у пациентов с легкой и умеренной почечной дисфункцией, в то время как другие обнаружили, что статины не отличаются от плацебо и не влияют на прогрессирование почечного заболевания.

Изучена эффективность длительной гиполипидемической терапии ловастатином на течение хронического гломерулонефрита в сочетании с гиперлипидемией. Лечение ловастатином привело к достоверному снижению уровня холестерина и протеинурии, а также торможению роста креатинина в сыворотке крови в основной группе, в отличие от группы сравнения. [1,2,4,6,7,22]

Проведено исследование, в котором изучалось действие розувастатина на функцию почек. В исследовании принимали участие 40 пациентов с дислипидемией. Оценивался почечный плазменный поток (renal plasma flow), который напрямую зависит от почечного кровотока и представляет собой объем плазмы крови, доставленный к почкам за единицу времени, а также СКФ. Результаты исследования показали, что статины не влекут за собой опосредованные изменения внутрпочечной гемодинамики у больных с гиперхолестеринемией, а значит, не связаны с их терапевтическим эффектом. Опубликовали другие результаты проведенного двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого испытания, в котором изучали влияние розувастатина у 40 пациентов с гиперхолестеринемией. Основной целью исследования было оценить влияние 6-недельного лечения розувастатином на базальную активность NO-синтазы в почечной сосудистой сети путем измерения почечного плазменного потока. В ходе наблюдения авторам удалось показать, что лечение с помощью розувастатина улучшило

базальную активность NO-синтазы в почечных сосудах у пациентов с гиперхолестеринемией, что может свидетельствовать о нефропротективном эффекте статина. В силу тесной связи между изменением функции почек и сердечно-сосудистых событий эти нефропротективные эффекты статинов могут способствовать улучшению прогноза жизни у пациентов с нарушением функции почек. [1,2,4,6,7,22,67,68,71]

### **1.9. Гиполипидемических препаратов при ХГН в настоящее время**

В настоящее время установлено, что процессы иммунного воспаления играют ведущую роль в развитии ХГН, в то же время прогрессирование болезни обусловлено главным образом неиммунными механизмами, важнейшими из которых, наряду с патологическими изменениями внутриклубочковой гемодинамики с формированием внутриклубочковой гипертензии, являются метаболические нарушения. [53,56]

Так, результаты экспериментальных исследований, проведенных в последние десятилетия, выявили участие гиперлипидемии в повреждении почечных структур и прогрессировании ХГН. Позднее были получены клинические данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии гиполипидемической терапии на функциональное состояние почек и уровень протеинурии при ХГН. Несмотря на достаточно большое количество сведений, свидетельствующих о благоприятном влиянии гиполипидемической терапии на течение ХГН с нефротическим синдромом, патогенетические механизмы ренопротективного действия гиполипидемических препаратов при ХГН в настоящее время требуют уточнения. [20,45,47,53,56]

Результаты наших исследований в клинических условиях показали, что симвастатин оказывает положительное влияние не только на метаболизм липидов плазмы, но и обладает ренопротективным действием. Так,

включение симвастатина в комплексную терапию больных воспалительными вариантами ХГН привело к более значительному и быстрому, чем в контрольной группе, снижению уровня суточной протеинурии. Кроме того, в контрольной группе, несмотря на активную патогенетическую терапию с использованием глюкокортикостероидов и цитостатиков, наблюдалась тенденция к росту уровня креатинина плазмы, в то время как в основной группе данной тенденции отмечено не было. Проведённое нами исследование влияния комплексной терапии, включающей симвастатин, на показатели провоспалительных и противовоспалительных цитокинов плазмы выявило положительное влияние данного комплекса терапии на баланс цитокинов. При этом в основной группе в отличие от контрольной наблюдалась нормализация уровня ИЛ-1 $\beta$  и статистически значимое снижение ФНО- $\alpha$ . [12,18,20,45,47,53,56,77,79,95,96]

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что включение симвастатина в комплексное лечение мезангиопролиферативного и мембранопротективного вариантов ХГН, кроме положительного воздействия на состояние метаболизма липидов плазмы, оказывает выраженное антипротеинурическое действие, что сопровождается отсутствием нарастания уровня креатинина крови. Полученные данные демонстрируют также положительное влияние комплексной терапии, включающей симвастатин, на баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов плазмы. Последнее позволяет предполагать, что противовоспалительный эффект статинов является одним из важнейших патогенетических механизмов, обуславливающих ренопротективное действие этих препаратов при воспалительных вариантах ХГН. [9,10,12,18,20,22,45,53,56,77,79,95,96,104]

Статины, самые распространенные лекарственные средства для снижения уровня липидов, являются «стратегическими» препаратами в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Освещаются основные этапы в развитии

гиполипидемической терапии, ее современные цели и способы достижения с фокусом на розувастатин. Представлены данные последних мета-анализов, продемонстрировавших эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, а также хороший профиль безопасности и переносимости. Отдельно рассматривается роль высоких доз современных статинов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом. Приводится клинический случай длительного лечения розувастатином в дозе 20 мг/сут. Оценивается реальная частота назначения статинов и достижения целевых уровней липидов в российской популяции пациентов по данным исследования ЛИС и регистра ПРОФИЛЬ. Приводятся результаты российских исследований по терапевтической эквивалентности дженерического препарата с оригинальным розувастатином. Свою клиническую практику сегодня я не представляю без статинов, которые являются «стратегическими» препаратами для лечения больных с ИБС и другими клиническими вариантами атеросклероза, в том числе и асимптомными, которые способны снижать сердечно-сосудистую и общую смертность, замедлять ход естественного старения, связанного с атеросклерозом, облегчать его течение. Предпочтение, конечно, исходя из понятия эффективность/безопасность/стоимость, я отдаю розувастатину (Мертенилу). Перефразируя мысль известного российского кардиолога Г.Ф. Ланга о сердечных гликозидах, хочу закончить свою статью следующими словами: «Наше счастье, что мы имеем статины, без которых даже и не хотелось быть врачом, лечащим сердечные (атеросклеротические) болезни» [1,3,13,32]. В Украине зарегистрированы оригинальные статины: ловастатин (мевакор), правастатин (липостат), флувастатин (лескол форте), симвастатин (зокор), аторвастатин (липримар) и розувастатин (крестор).

Статины наиболее эффективно снижают уровень ХС ЛПНП. Действие статинов на уровень ХС ЛПНП является дозозависимым. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6 % («правило 6 %»). Статины в незначительной степени влияют на уровни ТГ

и ХС ЛПВП. Как правило, они снижают уровень ТГ на 10–15 % и повышают уровень ХС ЛПВП на 8–10 %. Эти препараты не только способствуют нормализации липидного профиля и тем самым препятствуют развитию атеросклероза, но и, уменьшая накопление липидов в ткани почек, угнетают пролиферацию мезангиальных клеток и развитие гломерулосклероза. [1,3,13,20,22,13,32,36,37,44,83,84,86,88]

## II ГЛАВА.

### 2.МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование основано на изучение сравнительной эффективности препаратов ловостатина и розувастатина у больных с нефротической формой хронического гломерулонефрита. Проводилось данное исследование в отделении нефрологии III клиники Ташкентской медицинской академии с последующим амбулаторным наблюдением. Объектом исследования являлись больные с нефротической формой ХГН, находящиеся на лечении в отделении.

. Среди выбранных респондентов общее количество составило 60 больных, 33 случаев мужского пола и 27 случаев женского пола.

Для поставленных задач использовались методы – экспертный анализ, выкопировка данных из первичных медицинских документов и другие.

#### **2.2. Материал исследования**

Среди отобранных пациентов мужской пол 33 случаев, а женский пол 27 случаев. У больных средний возраст был сформирован 28-46 годами. Из выбранных больных у 49-ти кроме ХГ обнаружена сопутствующие заболевания и синдромы. Отсюда было выявлено 8 случаев анемии и ХГН, Анемия, АГ и ХГН было выявлено - 12 случаев, АГ и ХГН исследовано -26 случаев, ХОБЛ и ХГН в совокупности было 3 случаев. Среди больных выявлено поврежденная почка по локализации односторонняя ( правая почка или левая почка) и двухсторонняя. Среди выявленных респондентов с осложнениями была – 18:осложнённые ХБП (I,II,III стадии) - 13 случаев, и осложнённые нефротический кризам- 5 случаев.(таб №2.2.1)

#### **2.2.1 Критерии исключения:**

Был проведен отбор больных и из исследования исключались больные IV,V стадий хронической болезней почек (ХБП), если больной нуждался в диализе, если у больного единственная почка, больной уже принимал



статины, или в анамнезе есть аллергическая реакция на лекарственные препараты.

Длительность исследования составило 1.5 года. Контрольными точками является первый, десятый, тридцатый день, третий месяц и шестой месяц. Всем больным проводилось базисное лечение гломерулонефрита согласно утверждённым стандартам. При этом больные произвольно разделены на 2 группы (А иВ), сопоставимые по полу, возрасту, весу, и росту. Больным группы А в составе комплексной терапии гломерулонефрита назначила «Ловастатин» в дозе 20 мг ( 1 таблетка) 1 раза в сутки в течении 30 дней, больным группы В назначут «Розувастатин» в дозе 10 мг (1 таблетка) в сутки в течении 30 дней. А затем им было рекомендованоупотребление таблеток пожизненно.

Таблица №2.2.1

Показатель	Числа	%
Общие	60	100
Муж.	33	55
Жен.	27	45
Возраст	28-46	
Сопуствующий заболевание	8	13
ХГ+Анемия	26	43
ХГ+АГ	12	20
ХГ+Анемия+АГ	3	5
ХГ+ХОБЛ	11	19
Сопуствующий заболевание нет		
По локализацию		
Правий почка	22	37
Левой почка	17	28

Двухстаронный	21	35
Осложнение	18	30
ХБП	13	21
Нефротический криз	5	9

### 2.3. Методы исследования:

Общеклинические:

- ❖ ИМТ
- ❖ Измерения артериального давления

Лабораторно-биохимические обследования:

- ❖ Общий анализ крови
- ❖ Биохимические анализ крови
- ❖ Общий анализ мочи
- ❖ Исследование липидного спектра крови
- ❖ Расчёт СКФ
- ❖ УЗИ почек.

#### 2.3.1. Общеклинические методы исследования:

Измерения артериального давления

- при измерении и оценке артериального давления (АД) использованы рекомендации разработанные экспертами ВОЗ (WHO,1999) и Доклада экспертов ВНОК РФ по артериальной гипертензии (второй пересмотр, 2004). Согласно этим рекомендациям на основании показателей систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) выделяются следующие категории АД (в мм.рт.ст.): оптимальное АД(САД - <120; ДАД <80); нормальное АД (САД < 130; ДАД < 85); высокое

нормальное АД (САД 130-139; ДАД 85-89); 1 степень АГ (САД 140-159; ДАД 90-99); 2 степень АГ (САД 160-179; ДАД 100-109); 3 степень АГ (САД  $\geq 180$ ; ДАД  $\geq 110$ ).

Учитывая популяционный характер настоящего исследования, эти категории были сгруппированы следующим образом: нормальное АД: САД  $\leq 139$ ; ДАД  $\leq 89$ , АГ - САД  $\geq 140$ ; ДАД  $\geq 90$ . Вместе с тем, АГ фиксировалась независимо от показателей АД, если больной принимал гипотензивные препараты в течении 2х недель предшествовавших обследованию.

- избыточная масса тела, согласно рекомендациям Международной группы по ожирению (1997) фиксируется при показателях индекса Кетле, рассчитанного по формуле:  $\text{вес(кг)}/\text{рост(м)}^2 \geq 25$ , а уровни ИМТ  $\leq 30$  принимаются за ожирение.

**Индекс массы тела (индекс Кетле) определялся по формуле.**

$$\text{ИК} = \text{масса тела (кг)} / \text{длина тела (м)}^2$$

Учитывалось значение индекса Кетле, условно принятое за нормальную массу тела (Индекс Кетле  $< 25$ ), значение индекса Кетле более 25 принимались за избыточную массу тела.

Таблица №2.3.1

### **Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)**

<b>Типы массы тела</b>	<b>ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b>	<b>Риск сопутствующих заболеваний</b>
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (высокий риск др. заб-й)
Нормальная масса тела	18,5—24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0—29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0—34,9	Высокий

Ожирение II степени	35,0—39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40	Чрезвычайно высокий

### 2.3.2 Лабораторно-биохимические обследования.

#### Анализ крови

Кровь для общих и биохимических исследований брали из лучевой вены утром, натощак, после двенадцатичасового голодания. В лабораторию материал доставляли в контейнерах не позднее 2 часов от момента забора. Содержание АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, ХС, ЛПВП, ЛПНП, Триглицеридов определяли ферментативным колориметрическим методом по конечной точке с помощью набора реактивов фирмы «Вектор-Бест», определение этих показателей проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе MINDRAY BA-88A, фирмы OSIYOMEDICA (Узбекистан). Исследование выполнялось в лаборатории нефрологического отделения III клиники ТМА и Республиканском научно-практическом центре нефрологии МЗ РУз.

#### Анализ мочи

Для проведения общего анализа мочи, необходимо собрали утреннюю жидкость, которая физиологически накапливалась на протяжении все ночи. Именно такой материал принято считать оптимальным, а результаты его исследования – достоверными. В лабораторию определяли содержание эритроциты, лейкоциты, белок, цилиндры по микроскопическим методом.

В таблице приведены показатели общего анализа мочи в норме у взрослых (таб 2.3.2)

Таблица №2.3.2

1	Эритроциты (микроскопия)	0—3 в поле зрения для женщин; 0—1 в поле зрения для мужчин;
---	--------------------------	-------------------------------------------------------------

2	Лейкоциты (микроскопия)	0—6 в поле зрения для женщин; 0—3 в поле зрения для мужчин
3	Белок	отсутствует
4	Цилиндры (микроскопия)	отсутствует
5	Удельный вес (относительная плотность)	в пределах 1,012 г/л – 1,022 г/л
6	Эпителиальные клетки (микроскопия)	0—10 в поле зрения.

### 2.3.3. Инструментальные методы

#### УЗИ почек.

Для исследование пациенты ложится на живот, но при процедуре часто меняли положение тела что бы чётко было результаты. Потом, область исследования обильно смазывала гелем и начала обследование. Процедуры продолжает – 15-20 минут. Обследование почек проводится с помощью QVIT 7 УЗД аппарат и специального ультразвукового датчика С3 – Е конвексный датчик 3.5 МНЗ. Исследование выполнялось УЗД кабинета в нефрологическом отделении III клиники ТМА и Республиканском научно-практическом центре нефрологии МЗ РУз.

Физиологической норме у взрослого человека соответствуют размеры почек:

- длина – 100-120 мм,
- ширина – 50-60 мм,
- толщина – 40-50 мм,
- Лоханки- 20-30 мм.

## Расчёт СКФ

Для рассчитать скорость клубочка фильтрации нам нужна показатели креатинин, возраст, рос и вес больных. У смартфони ест калькулятор СКФ (рис.№2.6.1, 2.6.2)

16:19

Калькулятор СКФ

РАСЧЕТ      КЛАССИФИКАЦИЯ

Возраст  лет

Креатинин плазмы  мкмоль/л

Вес  кг

Рост  см

РАССЧИТАТЬ    ОЧИСТИТЬ

16:19

Калькулятор СКФ

РАСЧЕТ      **КЛАССИФИКАЦИЯ**

Классификация ХБП по стадиям

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>
1	Признаки нефропатии, нормальная СКФ	> 90
2	Признаки нефропатии, легкое снижение СКФ	60 – 89
3А	Умеренное снижение СКФ	45 – 59
3Б	Выраженное снижение СКФ	30 – 44
4	Тяжелое снижение СКФ	15 – 29
5	Терминальная хроническая почечная недостаточность	< 15

## 2.7. Статистическая обработка полученных данных.

Статистическую обработку данных осуществляли в два этапа:

- 1) подготовка к статистическому анализу;
- 2) собственно статистический анализ.

Подготовка к статистическому анализу включало изучение типов анализируемых переменных (учетных признаков), вида распределения каждого признака и формулировку задачи.

На втором этапе осуществляли выбор конкретного статистического метода в зависимости от трех основных факторов, изученных на первом этапе:

- типа анализируемых учетных признаков;
- характера распределения анализируемых признаков;
- числа и типа изучаемых выборок (зависимые или независимые).

Анализ вида распределения признака осуществляли с использованием программы Microsoft Excel. Критериями нормального распределения были следующие параметры:

- среднее значение, мода и медиана признака примерно равны;
- около 68% значений признака находится в интервале  $M \pm \sigma$ , 95% - в интервале  $M \pm 2\sigma$ , 99% - в интервале  $M \pm 3\sigma$ .
- Нормальное распределение признака симметрично относительно своего значения.

Поскольку более 80% анализируемых количественных признаков были нормально распределенными, в основу статистического анализа были положены методы параметрической статистики.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета MicrosoftOffice Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий ( $F$  – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ . Статистическая значимость для качественных величин вычислялся с помощью  $\chi^2$  критерий (хи-квадрат) и  $z$ -критерий (Гланц, 1998) по следующей формуле:

$$z = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{p(1-p) \cdot (n_1 + n_2)}}$$

где  $p_1 = \mu_1/n_1$  и  $p_2 = \mu_2/n_2$  сравниваемые опытные частоты, а  $p = (\mu_1 + \mu_2)/(n_1 + n_2)$  средняя частота появления признака по обеим группам.



### III. ГЛАВА.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Таблица №1

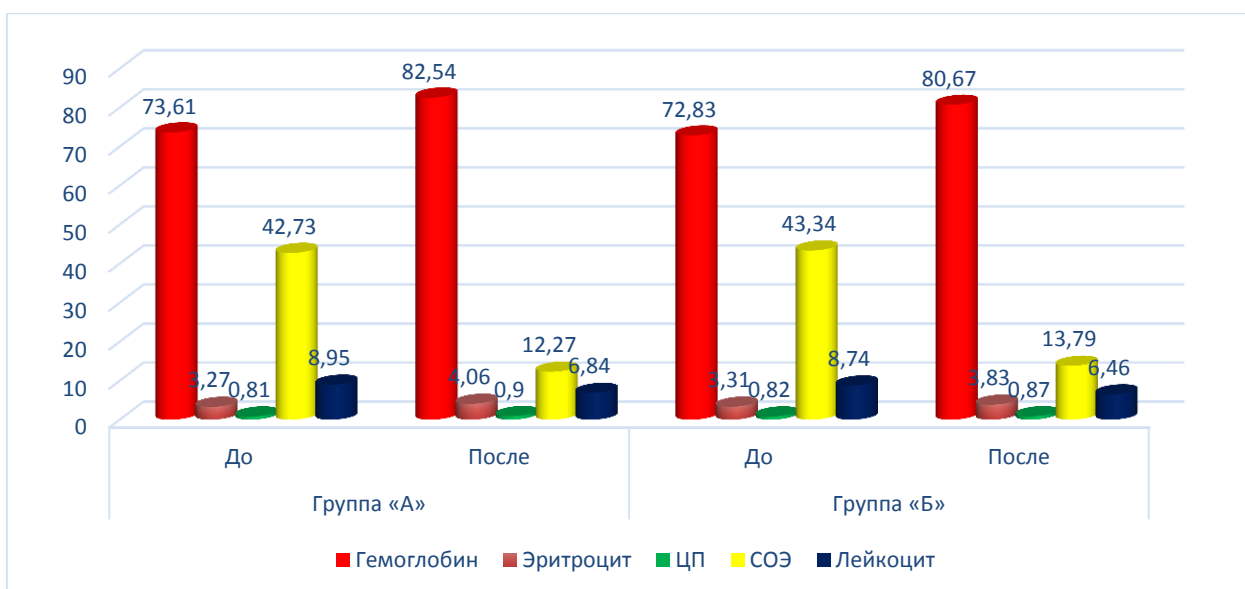
Средний показатель общего анализа крови у больных «А» и «Б» группы (это показатели до(первый день) и после (тридцатый день) лечения).

Показатель	Группа «А»		Группа «Б»	
	До	После	До	После
Гемоглобин	73,61±2,84	82,54±2,76	72,83±3,12	80,67±2,92
Эритроцит	3,27±2,14	4,06±2,35	3,31±2,58	3,83±2,45
ЦП	0,81±1,23	0,90±1,32	0,82±1,22	0,87±1,34
СОЭ	42,73±3,43	12,27±3,25	43,34±3,60	13,79±3,21
Лейкоцит	8,95±2,15	6,84±2,54	8,74±2,42	6,46±2,48

Группа «А» это принимает ловастатин. Больных который пришла на больницу и первый день задаваться анализ крови. Доэтосредный показатели общий анализ крови. А после это средний показатели который больных задаваться 30 день.(30 день будить максималний эффект ловастатина и розувастатина). По данным этой таблицы видно, что показатели в группе «А» гемоглобин, эритроциты и ЦП боле много выше, чем у группа «Б». При этом мы видим, ускоренное СОЭ и лейкоциты понижает в группа «А» и в группа «Б» почти однозначно.

В диаграмме можно сравнить Средний показатель общего анализа крови у больных «А» и «Б» группы

Диаграмма № 3.1.1



**Таблица № 2**

Средний показатели общий анализ мочи у больных «А» и «Б» группы (это показатели до(первый день) и после (тридцатый день) лечения).

Показатель	Группа «А»		Группа «Б»	
	До	После	До	После
Плотность	1007,2±1,74	1008,7±1,68	1006,7±1,59	1008,2±1,63
Эритроциты	9,84±2,36	1,04±2,41	9,23±2,52	1,22±2,28
Лейкоциты	6,13±1,89	2,27±1,63	7,05±1,72	2,35±1,56
Цилиндры	1,79±1,26	1,0±1,12	1,81±1,17	1,10±1,24
Белок (г\л)	5,45±2,73	0,83±1,14	5,28±2,84	1,03±1,32

По таблице показатели общий анализ мочи важно изменения покатель белок и это, в группа «А»боле много понижает чем группа «Б». Эритроциты и лейкоциты тоже так в группа «А» боле много понижает чем группа «Б». А показатель цилиндры и плотность моча почти не изменения.

В диаграмме можно сравнить Средний показатель общего анализа мочи у больных «А» и «Б» группы

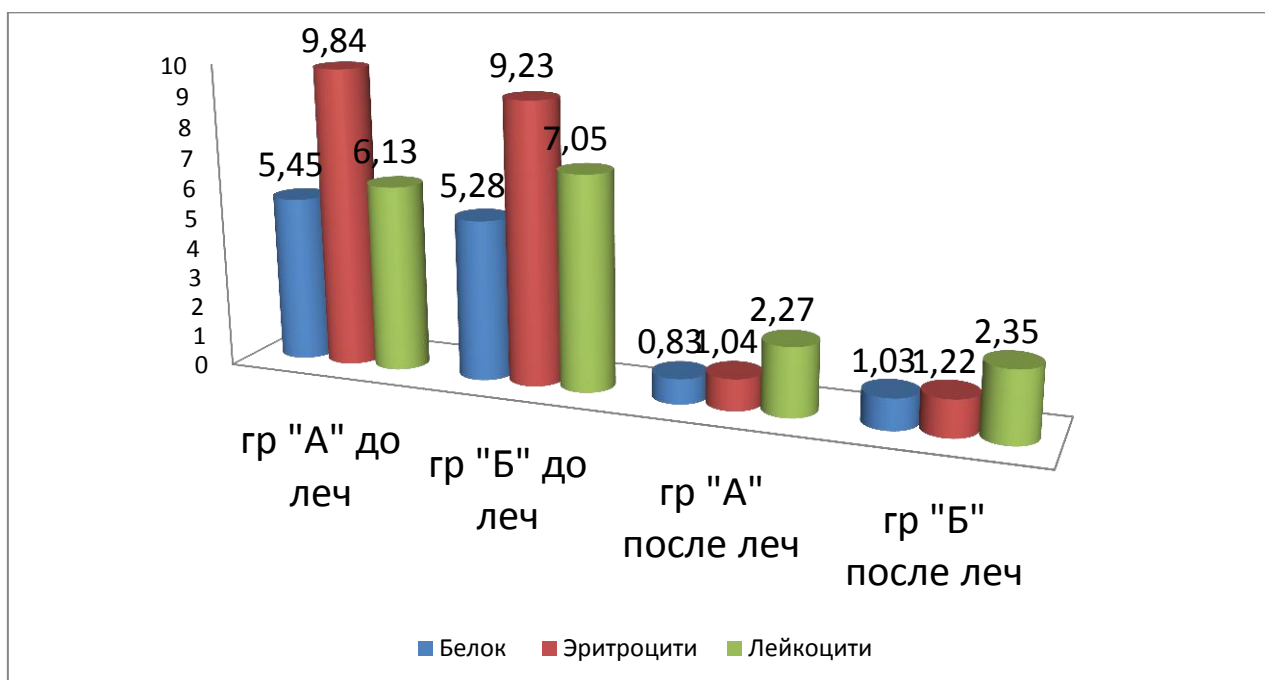


Таблица № 3.

Средний показатели УЗИ почек у больных «А» и «Б» группы (это показатели до(первый день) и после (тридцатый день) лечения).

Все показатели мм

Показатель	Группа «А»		Группа «Б»	
	До	После	До	После
Почка справа				
Длина	117,76±5,87	113,84±5,27	119,34±5,64	115,95±5,73
Ширина	50,53±4,56	48,84±4,38	50,07±4,82	48,0±4,18
Лоханка	42,34±3,75	38,59±3,63	39,76±3,27	37,84±3,59
Толщина	19,05±2,69	14,48±2,76	18,32±2,48	13,85±2,63
Почка слева				
Длина	120,59±3,85	116,84±3,49	118,83±3,36	115,75±3,71
Ширина	47,50±2,86	45,28±2,58	48,29±2,63	47,26±2,57
Лоханки	30,63±2,39	28,59±2,74	31,68±2,87	30,07±2,84

Толщина	17,42±1,96	16,42±1,87	18,22±1,48	17,75±1,69
---------	------------	------------	------------	------------

УЗИ почка показать что, до лечения все размеры почки увеличений. Но после лечения уменьшена. Это показатели более хорошие уменьшена группа «А» чем у группа «Б».

**Таблица № 4**

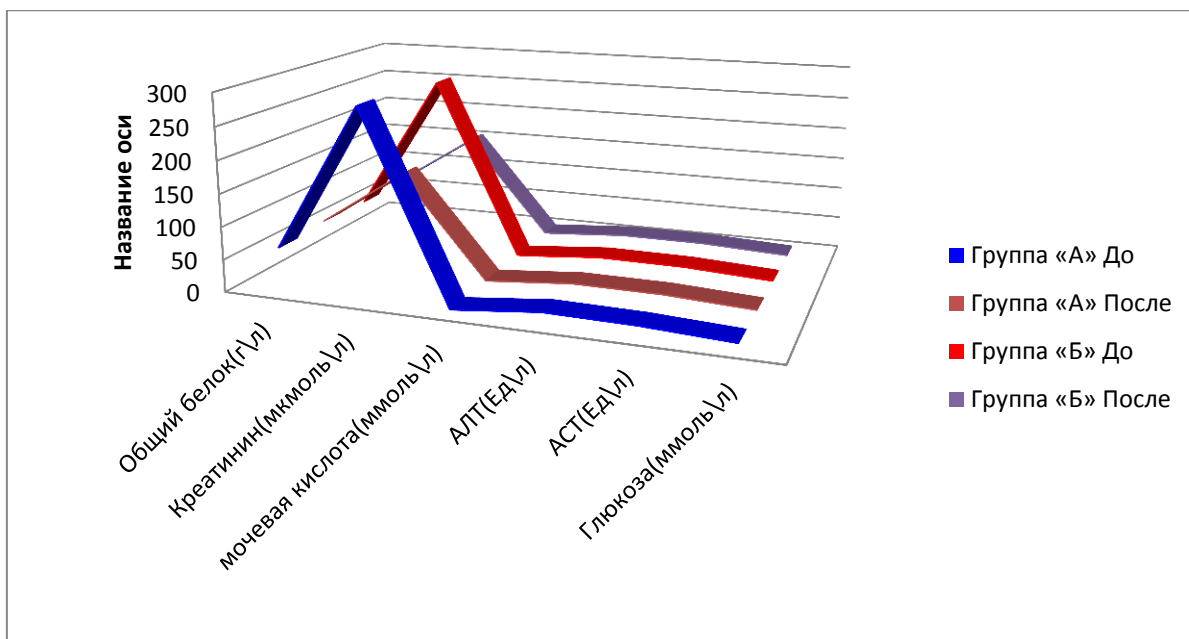
Средние показатели биохимического анализа крови у больных «А» и «Б» группы (это показатели до(первый день) и после (тридцатый день) лечения).

Показатель	Группа «А»		Группа «Б»	
	До	После	До	После
Общий белок(г\л)	63,75±2,68	68,54±2,49	65,59±2,38	69,76±2,41
Креатинин(мкмоль\л)	286,50±3,61	155,7±3,79	275,63±3,86	153,84±3,40
мочевая кислота(ммоль\л)	0,43±2,55	0,39±2,17	0,42±2,52	0,38±2,85
АЛТ(Ед\л)	13,69±2,86	11,70±2,98	11,68±2,75	10,02±2,05
АСТ(Ед\л)	11,57±2,38	11,06±2,53	10,95±2,47	10,04±2,59
Глюкоза(ммоль\л)	4,68±3,78	4,04±3,87	4,03±3,99	4,13±3,55
		p<0.01		

Показатели биохимического анализа крови общий белок до лечения меньше. После лечения этот показатель более увеличен у группы «А» чем у группы «Б». А показатели креатинин, мочевая кислота и АЛТ более уменьшены у группы «А» чем у группы «Б».

В диаграмме можно сравнить средний показатель биохимического анализа крови у больных «А» и «Б» группы. (диаг.3.1.3.)

Диаграмма №3.1.3.



**Таблица № 5**

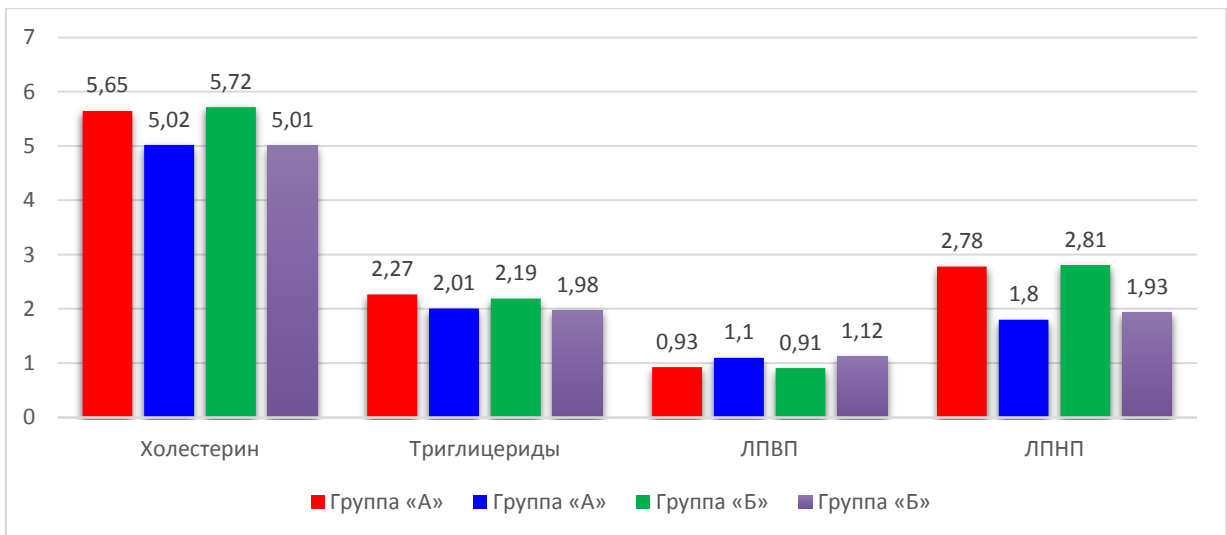
Средний показатели липидный спектр крови у больных «А» и «Б» группы. (это показатели до(первый день) и после (тридцатый день) лечения). ммоль\л

Показатель	Группа «А»		Группа «Б»	
	До	После	До	После
Холестерин	5,65±1,54	5,02±1,63	5,72±1,77	5,01±1,29
Триглицериды	2,27±2,18	2,01±2,65	2,19±2,85	1,98±2,87
ЛПВП	0,93±2,94	1,1±2,74	0,91±2,50	1,12±2,64
ЛПНП	2,78±0,42	1,8±0,83	2,81±0,57	1,93±0,46
		p<0.01		

Показатели липидный спектр крови холестерин, триглицериды и ЛПНП после лечение боле уменьшает у группа «Б» чем у группа «А». А показатели ЛПВП боле увеличено у группа «Б» чем у группа «Б»

В диаграмме можно сравнить средний показатель липидный спектр крови у больных «А» и «Б» группы .(диаг.3.1.3.)

Диаграмма №3.1.4.

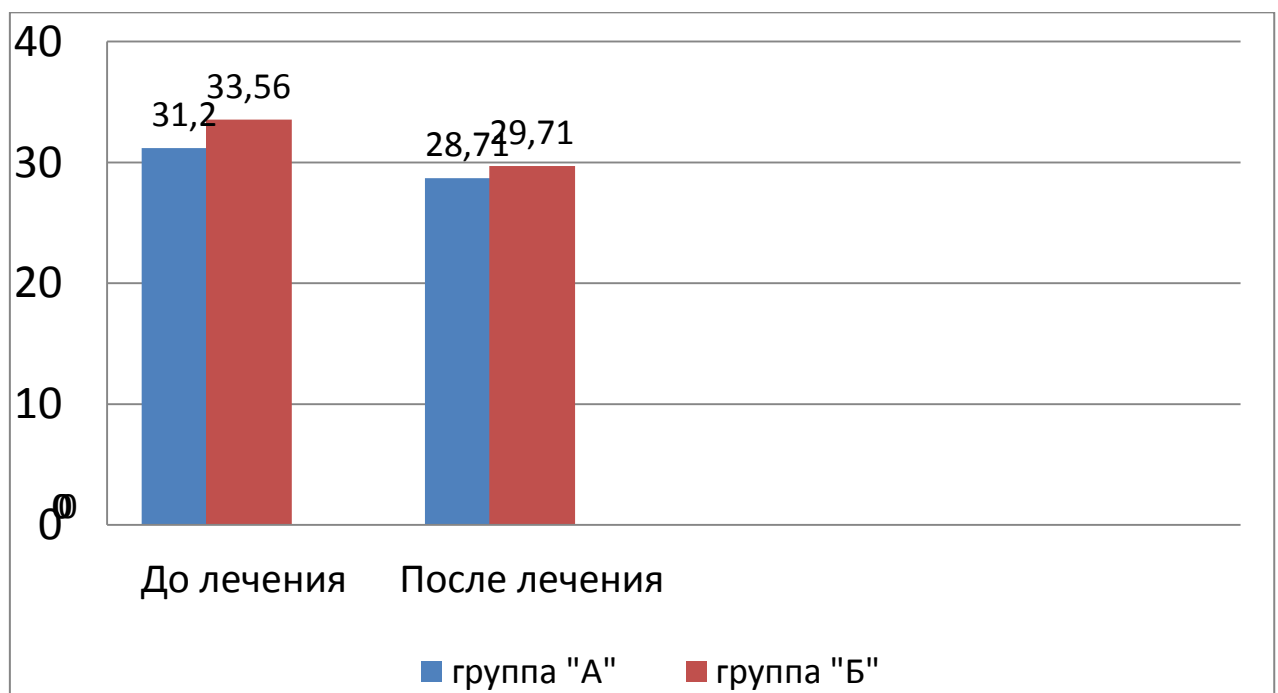


**Таблица №6**

Средний показатели ИМТ у больных «А» и «Б» группы. (это показатели до(первый день) и после (тридцатый день) лечения).кг\м<sup>2</sup>

Показатель	Группа «А»		Группа «Б»	
	До	После	До	После
ИМТ	31,2±2,17	28,71±1,45	33,56±2,87	29,71±3,45

Показатели ИМТ после лечения более уменьшено у группа «Б» чем у группа «А».



**Таблица №7**

Средний показатели скорости клубочки фильтрации у больных «А» и «Б» группы. (это показатели до(первый день) и после (тридцатый день) лечения).мл\мин\1,73м<sup>2</sup>

Показатель	Группа «А»		Группа «Б»	
	До	После	До	После
СКФ	62,34±1,67	78,37±1,29	61,83±1,05	75,03±1,47

Показатели скорости клубочки фильтрации после лечения увеличено группа «А» чем у группа «Б».

### **ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В исследований полученных результатов то показывает что этих препаратов действия эффективности разными. Потому что, все больных одинаковый лечился только статины препараты было разными. По результатом показатели почек: Общий анализ мочи (эритроциты, лейкоциты, белок в мочи уменьшено), биохимический анализ крови(креатинин, мочевины уменьшено), УЗИ почек(почечный размер уменьшено),СКФ (уменьшено) у ловастатин приминала больных больше улучшено чем у розувастатинными больных.

Но, по результатом показатели липиды: Липидный спектр крови(холестерин, ЛПНП, триглицериды уменьшено), ИМТ уменьшено у розувастатин приминала больных больше улучшено чем у ловастатинными больных.

## **Выводы:**

Биохимический анализ крови : улучшено показатели на 7% креатинина и на 3% мочевины; общего анализа мочи; показатели на 15% эритроцитов, на 4% лейкоцитов и на 20% белка, а так же на 5% скорости клубочковой фильтрации и УЗИ почек доказали, что нефропротективное действие лучше у ловастатина, чем у розувастатина;

Липидный спектр крови: улучшено показатели на 12% холестерина, на 20% триглицериды и на 7% ЛПНП; показатели на 5% ИМТ липидосупрессивные действия лучше у розувастатина, чем у ловастатина;

У больных ХГН нефротической формой препарат переносимости и отсутствие побочных действий высокий у «ловастатина», чем у «розувастатина». Этот показатель выявлен по результатам клинических состояний больных после лечения; и общего анализа крови - показателей гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и СОЭ; и биохимического анализа крови - показателей АЛТ, АСТ и общего белка.

## **Практические рекомендации:**

Больные с нефротической формой хронического гломерулонефрита, где в крови липидный показатель высокий, состояния почек более хорошее, рекомендуется назначение розувастатина эффективное, чем ловастатина

Больные с нефротической формой хронического гломерулонефрита, где липидный показатели крови не высокий, а состояние почек критическое рекомендуется назначение ловастатина эффективное, чем розувастатина



## Список литературы:

1. Anderson S, Meyer TW, Brenner BM. The role of haemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease. *J Urol*2008; (3): 363\_368
2. Blanco\_Colio LM, Tunon J, Martin\_Ventura JL, Egido J. Anti\_inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int*2003; 63; 12\_23
3. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2012;4:5-54. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;4:5-54).
4. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. recommendations (IV revision). Cardiovascular therapy and prevention. 2009;8(6):3.
5. Diamond JR, Karnovsky MJ. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney Int*2007; 5: 671\_678
6. Fried L.F., Orchard T.J., Kasiske B.L. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta.analysis // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 59.
7. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta\_analysis. *Kidney Int*2001; 59: 6260\_268
8. Ghosh PM, Mott GE, Ghosh\_Choudhury N et al. Lovastatin induces apoptosis by inhibiting mitotic and postmitotic events in cultured mesangial cells. *Biochim Biophys Acta*2007;1359;13\_24
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22.

10. Heusinger\_Ribeiro J, Fischer B, Goppelt\_Struebe M. Differential effects of simvastatin on mesangial cells. *KidneyInt*2004; 66; 187\_195
11. Hkrenov AA, Fedoseyeva VM. Therapy: a teaching manual for medical students, interns, doctors in 2010.
12. Ishikawa H, Honjo A, Hayashi M et al. Effects of dipyridamole on proteinuria in chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Arzneimittelforsch*2002; 32 (3): 301\_309
13. Ishikawa S, Kawasumi M, Saito T. Simvastatin inhibits the cellular signaling and proliferative action of arginine vasopressin in cultured rat glomerular mesangial cells. *Endocrinology* 2005; 136: 1954\_1961
14. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney InternationalSuppl.* 2013;3:268–70.
15. Kim SI, Han DC, Lee HB. Lovastatin inhibits transforming growth factor\_beta 1 expression in diabetic rat glomeruli and cultured rat mesangial cells. *JAmSocNephrol*2000; 11: 80\_87
16. Kim SI, Han DC, Lee HB. Lovastatin inhibits transforming growth factor\_beta 1 expression in diabetic rat glomeruli and cultured rat mesangial cells. *J Am SocNephrol* 2000; 11; 80\_87
17. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 2008; 318(25): 1657\_1666
18. Kokubo Y. Carotid atherosclerosis in kidney disease. *Contributions to nephrology.* 2013;179:35-41.
19. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, et al. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am SocNephrol.* 2007;18:1246-61.
20. Leendert CP. Glomerular hypertension – an underappreciated aspect of chronic rejection. *NephrolDialTransplant* 2001; (16): 213\_229
21. Lipovetsky BM. Dyslipidemia, atherosclerosis and their relation with coronary heart disease and brain. *Eco-vector.* St. Petersburg. 2012;65. Russian (Липовецкий БМ. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга. Эко-Вектор; Санкт-Петербург: 2012:65).

22. Massy ZA, Kim Y, Guliario C et al. Low\_densitylipoprotein\_induced expression of interleukin\_6, a marker of human mesangial cell inflammation: Effects of oxidation and modulation by lovastatin. *BiochemBiophysCommun*2000; 267; 536\_540
23. Monograph "All about cholesterol: a national report"; ed. academician LA Boqueria, academician RG Oganov. *Preventivemedicine*. 2010;2:37-9.
24. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial: *Lancet* 2002;360:7–22.
25. *Nephrol Dial Transplant* 2001; (16): A.62
26. Nosrati SM, Khwaja S, Shahawy M, Massry SG. Effect of ISSN 1561\_6274. *Нефрология*. 2005. Том 9. №1.angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril on
27. Peralta CA, Jacobs DR Jr, Katz R, et al. Association of pulse pressure, arterial elasticity, and endothelial function with kidney function decline among adults with estimated GFR >60 mL/min/1.73 m(2): the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *American journal of kidney diseases*. 2012;59(1):41-9.4 201413
28. Plieva OK, Kozlovskaya IV, Kutyrina IM et al. The antiproteinuric effect of selective COX\_2 inhibitor meloxicam in patients with glomerulonephritis and renal amyloidosis.
29. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
30. Rifkin DE, Ix JH, Wassel CL. Renal artery calcification and mortality among clinically asymptomatic adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(12):1079-85.

31. Ronco C., McCullough P., Anker S. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // *Eur. Heart J.* — 2010. — № 31. — P. 703-711.
32. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc. Nephrol* 2006;17:2006-16.
33. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ, Stehman-Breen CO: HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297–304.
34. Smolenskaya OG, Zenin DM, et al. Modern methods of diagnosis of atherosclerosis. *Bulletin of the Urals State Medical Academy.* 2006;15:91-3.
35. Takeuchi J. Intraglomerular deposition of coagulation fibrinolysis factors and a platelet membrane antigen in various glomerular diseases. *Nephrol* 2009; (51): 377\_383.
36. Titov VN. Community of atherosclerosis and inflammation: the specificity of atherosclerosis as an inflammatory process. *Clinical Laboratory Diagnostika.* 2000;4:3-10. Russian (Титов ВН. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2000;4:3-10).
37. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1605-13.
38. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Am Intern Med.* 2003;138:98-104.
39. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:237-45.
40. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290:262-72.
41. Wasserman J, Santiago A, Rifici V. Interactions of low density lipoprotein with rat mesangial cells. *Kidney Int* 2009;5:1168\_1174

42. Zhdanova TV, Mazurov VI, Nazarov, AB, et al. Pathogenetic aspects of the development of atherosclerosis in patients with chronic renal failure. Nizhny Novgorod Medical Journal. 2004;4:146-51. Russian
43. Бадаева, С. В. Факторы риска гипертрофии миокарда левого желудочка при хронической болезни почек / С.В. Бадаева. – М., 2009. – С.36-38.
44. Бикбов БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2000 г. Ежегодный отчет по данным Российского регистра. *Нефрологияи диализ* 2002; 3:148\_170
45. Валькович Э.И., Скворцова М.Ю. Влияние глюкокортикоидов на поврежденный гломерулярный фильтрационный барьер // Журнал Педиатр. 2011.1(2).М6-М7.
46. Владимирова,Ю. Ф. Течение и исходы ИБС у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом / Ю.В. Владимирова. – СПб., 2010. – С.23-27.
47. Глезер МГ. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента. *Клинигеронтология* 2006; (1): 11\_15
48. Григорьева Е.В., Карпова О.Г., Патрикеева Д.А., Ефремова Т.А., Петрова Н.Ю. Эффективность применения циклоспорина при хроническомгломерулонефрите// *Нефрология и диализ*. 2013.4(15).311-312.
49. Гуревич ИГ, Лобанова ЕГ. Биохимическая фармакология статина: механизмы действия, клиническое применение. *Кардиология* 2000; (12): 87\_91
50. Дзяк ГВ, Викторов АП, Гришина ЕИ. Нестероидные противовоспалительные препараты. *Морион*, К.2009; 18\_32
51. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(6):3).
52. Добронравов ВА, Царьков ОВ. Блокаторы кальциевых каналов в нефропротекции. *Нефрология* 2004; (1): 7\_21

53. Дядык АИ, Багрий АЭ, Шпилевая НИ, Арутинова НЗ. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапевтической практике. Методические рекомендации, Д. 2003; 3\_7
54. Жданова ТВ, Мазуров ВИ, Назаров АВ, с соавт. Патогенетические аспекты развития атеросклероза у больных с хронической почечной недостаточностью. Нижегородский медицинский журнал. 2004;4:146-51).
55. Ильичева, О. Е. Хроническая сердечная недостаточность у больных хронической почечной недостаточностью / О.Е. Ильичева. – Челябинск, 2007. – С.23-29.
56. Иванов Д, Фурманова В. Селективні інгібітори ЦОГ 2: чи є можливість їх безпечного застосування в нефрології. Ліки 2003; (2): 15\_17
57. Кальянова Е.В., Бирюкова Л.С., Захарова Е.В. Столяревич Е.С., Томилина Н.А. Циклоспорин А в лечении фокального сегментарного гломерулосклероза // Нефрология и диализ. 2011.13(3).282-283.
58. Кальянова Е.В., Бирюкова Л.С., Томилина Н.А., Столяревич Е.С., Захарова Е.В. и др. Течение болезни минимальных изменений у взрослых в условиях применения циклоспорина А // Нефрология и диализ. 2013.15(4).315-316.
59. Караулова, Ю. Л. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и гипертрофической кардиомиопатии: детерминанты эволюции, оптимизации методов диагностики и лечения, динамика на фоне длительной медикаментозной терапии /Ю.Л. Караулова. – М., 2009. – С.112-115.
60. Кириченко АА. Механизм действия и клиническое применение тиклида. Клин фармакол терапия 2007; (6): 79\_82
61. Козыро И.А. Сукало А.В. Современные подходы к терапии волчаночного нефрита у детей и подростков // Нефрология. 2012.1(16).74-81.
62. Кутырина ИМ, Тареева ИЕ, Герасименко ОИ и др. Использование ингибиторов ангиотензин превращающего фермента при хронических диффузных заболеваниях почек. Тер арх 2005; (5): 20\_24
- Л.В. Козловский, Е.М. Шилов. – М., 2006. – С.156-162.

63. Лукьянов СВ, Белоусов ЮБ. Клиническая фармакология курантила (статины). Берлин\_Хеми, М.2008
64. Макеева Н.И., Сенаторова А.С., Бойченко А.Д., Лысиков Я.Е. Диастолическая функция левого желудочка у детей с хроническим заболеванием почек // Здоровье ребенка. —2009. — № 2. — 17 с.
65. Мильчаков К.С., Фомин В.В. Исследование причин резистентности к антигипертензивному лечению у пациентов с хроническим гломерулонефритом // Клиническая нефрология. 2016.2.20-26.
66. Монография «Все о холестерине: национальный доклад»; под ред. академика РАМН Л. А. Бокерия, академика РАМН Р. Г. Оганова. Профилактическая медицина. 2010;2:37-9.
67. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Байсымакова Ф.К., Фомин В.В., Кинванлуни И.Г., Юсупов Ф.А. и др. Факторы, способствующие прогрессированию гломерулонефритов и сердечно-сосудистых нарушений // Журнал здоровье и образование в XXI веке. 2017.19(8).32-39.
68. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва. 2016.-608 с.
69. Мухин Н.А., Козловская Л.В, Бобкова И.Н., Плиева О.К., Чеботарева Н.В., Щербак А.В. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите // Вестник РАМН. 2005.1.3—.
70. Мухин, Н. А. Рациональная фармакотерапия в нефрологии / Н.А. Мухин,
71. Мухин, Н. А. Диагностика и лечение болезней почек / Н.А. Мухин, И.Е. Тареева, В.М. Шилов. – М., 2002. – .384
72. Насонов Е.Л. Ингибиторы циклооксигеназы\_2: современная концепция. Тер архив 2009; (11): 54\_57
73. Наточина ЮА. Тромбоциты при гломерулонефрите: от тромбоза к воспалению. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009; (6): 41\_46

74. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — № 6 (6).
75. Небиеридзе, Д. В. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Д.В. Небиеридзе // Рациональная фармакокинетика в кардиологии. – 2007. С.23-28.
76. Неверов НИ, Иванов АА, Северина ЭС и др. Морфологические аспекты нефрогенной гиперлипидемии. *Тер арх* 2009;6: 33\_37
77. Нефрология. Руководство для врачей. Изд- во: Медицина, изд. 2-е / Под ред.: Тареева И.Е., 2000, 688 с.
78. Николаев А.Ю., Ермоленко В.М., Захарова Е.В. Проблемы иммунодепрессивной терапии гломерулонефритов // Нефрология и диализ. 2008.1(10).24-29.
79. *Осадчук М.А.* Нефрология: Учебное пособие. Изд-во: МИА, 2008. 150 с.
80. Пинелис ВГ, Раздолькина ТИ, Сергеева ТВ и др. Агрегация тромбоцитов и уровень фибронектина в крови у детей с хроническим гломерулонефритом. *Урология и нефрология* 2005; (4): 17\_19
- а. Пириг Л, Дудар И, Таран О, Валецька Р. Лікування хворих на гломерулонефрит за невротичним синдромом. *Ліки* 2004; (5): 17\_20
81. Приходина Л.С., Турпитко О.Ю., Длин В.В., Игнатова М.С. Микофенолатамофетил в лечении стероид-резистентного нефротического синдрома у детей // *Клиническая нефрология*. 2011.2.56-60.
82. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности / Н.А. Томилина [и др.] // *Нефрология и диализ*. – 2003. – Т.5, №1. – С.53-59
83. Руденко Е.В., Томилина Н.А., Захарова Е.В. Применение циклоспорина А для лечения нефротических типов хронических гломерулонефритов - болезни минимальных изменений и фокального сегментарного гломерулосклероза // *Нефрология и диализ*. 2015.17.2.156-172.



84. Рябов СИ. Нефрология. Руководство для врачей. Спецлит, СПб. 2000; 18\_24
85. Сигитова О.Н., Щербакова А.Г. Функция и геометрия левого желудочка у больных хроническим гломерулонефритом // Каз. мед. журнал. — 2012. — Т. 93, № 2. — С. 204-207.
86. Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием // Нефрология. 2010.14.4.9-22.
87. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. — 2005. — Т. 3. — С. 8-12.
88. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г., Трофименко И.И., Пирожков И.А., Каюков И.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу болезни минимальных изменений у взрослых // Нефрология. 2014.18(4).68-92.
89. Смирнов АВ, Сазонец ГИ, Демьянович ЕЮ, Ракитянская ИА. Участие гиперлиппротеидемии в прогрессировании склеротических процессов при гломерулонефрите . Тез. докл. 3\_й конф. Нефрологов Северо\_Запада Р.\_Новгород.2001; 218
90. Смирнов АВ. Дислиппротеидемии и проблемы нефропротекции. Нефрология 2002; (2): 8\_14
91. Смирнов АВ. Дислиппротеидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме. *Нефрология* 2007; 2:7\_12
92. Смирнов АВ. Характеристика дислиппротеидемий у больных гломерулонефритом. Нефрология 2008; (3):76\_83
93. Смоленская ОГ, Зенин ДМ, Макарова ВЛ, с соавт. Современные методы диагностики атеросклероза. Вестник Уральской государственной медицинской академии. 2006; 15:91-93.
94. Справочник врача общей практики. В 2-х томах. / Под ред. Воробьева Н.С. М.: Изд-во Эксмо, 2005. 292 с.

95. Сторожаков Г.И., Томилина Н.А., Шило В.Ю., Гендлин Г.Е. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 100-104.
96. Сусеков, А. В. Обоснование увеличения доз статинов в клинической практике / А.В. Сусеков // Терапевтический архив. — 2001. — №4. — С.76-80.
97. Тареева И.Е. Новые данные о механизмах прогрессирования гломерулонефрита. *Materia Medica*, 1995. № 2. С. 5-19.
98. Тареева И.Е. Руководство по нефрологии. 2000.- 688 с
99. Тареева И.Е., Шилов Е.М. Современные представления о гломерулонефрите // РМЖ. 1997. 23. 3.
100. Тареева ИЕ, Шилов ЕМ, Краснова ТН. Лечение гломерулонефритов. Novartispharmaservices, М. 2000; 5\_10
101. Тареева ИЕ. Нефрология. Руководство для врачей. Медицина, М.2000; 253\_258
102. Томилина, Н. А. Хроническая почечная недостаточность / Н.А. Томилина // Медицинская газета. — 2005. — №52. — С.2-8.
103. Тугушева ФА. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть 1. Нефрология 2001; (1): 19\_26
104. Хренов АА, Федосеева ВМ. Терапия: учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов, интернов, врачей, 2010).  
хронической болезни почек / С.В. Бадаева. — М., 2009. — С.44-47.
105. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Красникова Т.Л., Мухин Н.А. Оценка антипротеинурического действия препарата, блокирующего эффекты моноцитарного хемотаксического протеина-1, у больных хроническим гломерулонефритом // Клиническая нефрология. 2015.4.30-35.
106. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Нефринурия как показатель структурно-функциональных нарушений гломерулярного фильтра

у больных протеинурическими формами нефрита // Клиническая нефрология. 2010.4.45-51.

107. Чеботарева Н.В., Приходина Л.С., Шилов Е.М. Эффективность ингибитора кальцинейрина 2-й линии у пациента с нефротическим синдромом, резистентным к стандартной терапии // Врач. 2013.6.62-64.

108. Шестакова МВ, Кутырина ИМ. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента при заболеваниях почек. Кардиология 2002; (9): 74\_79

109. Шилов Е.М., Думан В.Л., Шкерина Л.И. Влияние циклофосфида на длительность ремиссии у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом // Клиническая медицина. 2005.10.48-50.

110. Шилов ЕМ, Лесков ВП. Роль тромбоцитов и их продуктов в иммунопатологии гломерулонефрита. Терарх1984; (7): 134\_139

111. Шулутко БИ, Макаренко СВ. Гломерулонефрит в XXI веке. Часть 2. Лечение гломерулонефритов. Новые Санкт Петербургские врачебные ведомости 2002; (2): 19\_28