

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи

УДК: 616.611-002-036.12-008.957.9 -085.2

Раимкулова Нарина Робертовна

**НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ**

14.00.05- Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ташкент-2010

Работа выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Даминов Ботир Тургунпулатович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Фазылов Абдукаххар Вахидович

доктор медицинских наук, профессор
Камилова Умида Кабировна

Ведущая организация: Российский университет дружбы народов

Защита состоится «___» _____ 2010 года в _____ час на заседании специализированного совета Д 087.01.01 при Ташкентской медицинской академии по адресу: 100048, город Ташкент, ул. Тараққиёт, 103.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентской медицинской академии.

Автореферат разослан «___» _____ 2010 года.

**Ученый секретарь
Специализированного Совета
доктор медицинских наук,
профессор**

М.Ш.КАРИМОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Хронический гломерулонефрит (ХГН) – двухстороннее диффузное иммуновоспалительное заболевание почек с преимущественным поражением сосудов клубочков, характеризующееся выраженной протеинурией, гематурией, артериальной гипертонией, приводящее к склерозированию клубочков и хронической почечной недостаточности (ХПН). Механизмы прогрессирования ХГН являются одной из основных проблем современной нефрологии; её важность определяется частотой заболевания лиц трудоспособного возраста и неуклонным развитием ХПН, а затем и терминальной почечной недостаточности, требующей лечения диализом и трансплантацией почки (Тареева И.Е. и соавт., 2001; Pollak M.R., 2008). До 50% больных, получающих программный гемодиализ, в качестве основного заболевания имеют ХГН (Мухин И.В., 2001; Nuh W. et al, 2002).

В основе патогенеза ХГН лежит иммунное воспаление и отложение иммунных комплексов на базальной мембране капилляров клубочков почек (Петросян Э.К., Цыгин А.Н. и др., 2006; Kimata H., Fujimoto M. Et al, 1999). Повреждение базальной мембраны приводит к нарушению фильтрационной функции клубочков и развитию мочевого синдрома – протеинурии, гематурии, лейкоцитурии. Высокая выраженность протеинурии (преимущественно альбуминурии) приводит к снижению концентрации белка в крови и потере онкотического внутрисосудистого давления. Выход жидкой части крови в межклеточное пространство приводит к клинической картине нефротического синдрома – отекам и анасарке (Багров Я.Ю., 2000; Багров Я.Ю., 2001). Важную роль в патогенезе ХГН также играют воспалительные и мембрано-деструктивные процессы. Доказано, что окислительный стресс и апоптоз вносят немалый вклад в патогенез ХГН (Oliver F.J., Menissier-de Murcia J. et al, 1999).

Однако, гипоальбуминемия приводит не только к отекам, но и к нарушению липидного обмена, поскольку нарушается связывание липидов с белками, транспорт липопротеидов и развивается дислипидемия (Климов А.Н. и др., 1999; Курашвили Л.В. и др., 2003; Неверов Н.Н., 1998; Смирнов А.В., 2000). Дислипидемия при ХГН проявляется в основном увеличением концентрации холестерина и холестерин-содержащих ЛПНП. Также отмечается и увеличение концентрации триглицеридов вследствие замедления катаболизма и снижения активности липопротеидлипазы (Fuiano G. et al, 1996; Kaysen G.A., 2009; Shearer G.C. et al, 2001). Некоторые авторы считают, что дислипидемия связана не столько с гипоальбуминемией, сколько с нарушением некоей специфической функции почек, в частности угнетением утилизации почками мевалоновой кислоты – предшественника образования холестерина из ацетил-КоА.

Степень изученности проблемы. В настоящее время немаловажную роль исследователи отводят дислипидемии, которая является патогенетическим звеном ускорения развития атеросклероза сердечно-

сосудистых осложнений у больных ХГН (Kaysen G.A., 2007; Kaysen G.A., 2009).

При прогрессировании ХГН дислипидемия способствует нарушению функции эндотелия клубочков, отложению липидных комплексов в мезангии и прогрессированию гломерулярного склероза (Holzman L.V. et al, 1999). Кроме того, длительная циркуляция в крови ЛПНП приводит к их повышенному окислению, в результате чего ЛПНП приобретают антигенные свойства и стимулируют образование липидсодержащих иммунных комплексов, повреждающих почечную ткань (Караваева Л.Г., 2005; Курашвили Л.В., Васильков В.Г.,2003).

Воспалительные реакции приводят к активации процессов перекисного окисления липидов, что нарушает структурно-функциональное состояние мембран клеток эндотелия и мезангия клубочка (Тугушева Ф.А.,2001). Нарушение эндотелиальной функции связано в том числе, и с активацией нитрат-редуктазы, результатом которого является усиленная деградация NO и снижение его концентрации. При этом накопление стабильных метаболитов NO в мезангии клубочков нитритов и нитратов оказывает токсический эффект (Реутов В.П.,2000). Однако, клинических исследований посвященных вкладу изменения метаболизма NO в патогенез ХС у больных ХГН, как и влиянию на него применяемых схем терапии, ранее не применялось. Учитывая важную роль дислипидемии в прогрессировании ХГН и формировании гломерулосклероза с исходом в ХПН, актуальным является поиск путей коррекции дислипидемии с целью достижения нефропротективного эффекта. Поскольку характерным для нефротического синдрома является повышение холестерина и холестерин-содержащих фракций липидного спектра крови, то наиболее перспективным является назначение группы ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы-статины (D'Amico G.,2006; Tonelli M.,2006). Показан не только холестерин- снижающий эффект статинов у больных с нефрогенной дислипидемией, но и их ренопротективный эффект (Agarwal R., Curley T.M.,2005). При этом данные о влиянии статинов на уровень протеинурии и скорость клубочковой фильтрации у больных ХГН, приводимые в литературе весьма противоречивы – от явного положительного действия, до ухудшения функционального состояния гломерулярного аппарата. Также противоречивы данные о дозозависимости гиполипидемического, ренопротективного эффектов статинов и выраженности побочных эффектов.

Таким образом, вопрос применения статинов у больных ХГН по влиянию на патогенетические механизмы ХГН остается актуальным и открытым.

Данное исследование было предпринято для исследования особенностей липидного спектра крови и показателей метаболизма NO у больных ХГН с нефротическим синдромом, под влиянием длительной терапии с дополнительным применением одного из представителей статинов- симвастатина.

Связь диссертационной работы с тематическими планами научно-исследовательских работ. Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии, гос. регистрация № 01.050043.

Цель исследования: Изучить патогенетическую и клиническую значимость нарушений липидного обмена и метаболизма оксида азота с оценкой эффективности симвастатина на фоне патогенетической терапии у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Оценить особенность липидного спектра крови и метаболизма NO у больных ХГН с нефротическим синдромом с различными клиническими формами заболевания.

2. Изучить динамику липидного спектра крови и метаболизма NO у больных ХГН с нефротическим синдромом на фоне патогенетической терапии.

3. Изучить изменения липидного спектра крови и метаболизма NO у больных ХГН с нефротической и смешанной формами на фоне патогенетической терапии с дополнительным применением симвастатина.

4. Сравнить эффективность проведённых схем терапии больных смешанной и нефротической формами ХГН.

Объект и предмет исследования: 100 больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом и 20 здоровых добровольцев.

Методы исследования: анализ мочи (моча по Нечипоренко, суточная протеинурия), биохимический анализ крови (липидный спектр крови, белковый спектр крови), уровень оксида азота в сыворотке крови, ультразвуковое исследование почек.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для нефротического синдрома при хроническом гломерулонефрите характерно нарушение липидного спектра крови в пользу неблагоприятных в прогностическом плане атерогенных фракций. У больных ХГН наблюдаются нарушения метаболизма оксида азота, более выраженные при смешанной форме, чем при нефротической форме ХГН.

2. Комплексная терапия больных хроническим гломерулонефритом с включением симвастатина благоприятно влияет на липидный спектр крови и на метаболизм оксида азота, что потенцирует лечебный эффект патогенетической терапии.

3. Патогенетическая терапия хронического гломерулонефрита с дополнительным назначением симвастатина с учётом типа дислипидемии позволяет получить дополнительный ренопротективный эффект, связанный с его плеiotропным действием, в частности с его влиянием на метаболизм оксида азота.

Научная новизна работы. Впервые проведено комплексное изучение влияния симвастатина на липидный спектр крови и на параметры

метаболизма NO у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом.

Установлено, что у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом наблюдается нарушение липидного обмена с преобладанием фенотипов Па-Пб по Фредериксену.

Выявлено, что у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом увеличена активность нитрат редуктазы и концентрация стабильных метаболитов NO₂ и NO₃ с одновременным снижением NO в периферической крови.

Доказано, что положительное действие симвастатина на параметры эндотелиальной функции связаны с его плеiotропным эффектом, в частности, с усилением зависимой от эндотелия вазодилатации и синтеза NO, что приводит к клинико-лабораторной ремиссии хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом независимо от формы заболевания.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Проведенное комплексное исследование больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом позволило провести сравнительный анализ показателей липидного спектра крови и параметров метаболизма NO при различных схемах терапии с включением симвастатина, что способствует дифференцированному подходу к тактике лечения и оптимизации терапии.

Доказано, что включение симвастатина приводит к потенцированию лечебного эффекта патогенетической терапии и позволяет рекомендовать включение симвастатина в традиционное патогенетическое лечение хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом.

Реализация результатов. Результаты исследования внедрены в практику работы Республиканского научно-практического центра нефрологии, в отделения ревматологии и общей терапии III клиники ТМА. Также используется при проведении практических занятий и чтении лекций студентам на кафедре клинической фармакологии, пропедевтики внутренних болезней, гематологии, ВПТ и профессиональных болезней ТМА. Работа выполнена на кафедре факультетской и госпитальной терапии, народной медицины для медико-педагогического факультета и внутренних болезней для стоматологического факультета ТМА

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на V съезде терапевтов Узбекистана «Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации при заболеваниях внутренних органов» (13-14 ноября 2008г.); на Республиканской научно-практической конференции «Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органов» посвященной 90-летию организации РСНПМЦТ и МР (4декабря 2009г.); на заседании кафедры факультетской и госпитальной терапии, народной медицины для медико-педагогического факультета и внутренних болезней для стоматологического факультета ТМА; на совместном заседании

кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, гематологии, ВПТ и профессиональных болезней, кафедры по подготовке ВОП, факультетской и госпитальной терапии, народной медицины для медико-педагогического факультета и внутренних болезней для стоматологического факультета, ЦНИЛ, биохимии и биоорганики, на апробационном семинаре специализированного совета Д.087.01.01.

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 5 журнальных статей и 3 тезиса, из них 1 статья в зарубежном издании.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 120 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 176 источника, из них 56 на русском и 120 на иностранном языках. Работа иллюстрирована 8 рисунками и 25 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования. В исследование было включено 100 больных ХГН с нефротическим синдромом. Клинические формы были представлены нефротической (59 больных) и смешанной (41 больной) формами. Диагноз верифицировался на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Критериями включения был нефротический синдром, обусловленный ХГН. Критериями исключения были больные, у которых нефротический синдром был обусловлен другой патологией (сахарный диабет, диффузные заболевания соединительной ткани, амилоидоз), больные с сопутствующей патологией, с органной недостаточностью, в том числе и с ХПН.

Все больные в момент включения в исследование находились на стационарном лечении в отделении нефрологии III клиники ТМА. Всем больным назначалась патогенетическая терапия, включающая в себя : антикоагулянт, антиагрегант, цитостатик , глюкокортикостероидный гормон и симптоматическая терапия. Гипотензивными препаратами были ингибиторы АПФ.

Все больные были рандомизированы на 2 группы, в первой группе (39 больных) применялось только традиционное патогенетическое лечение, во второй группе (61 больной) дополнительно к патогенетической терапии назначался в фиксированной дозе симвастатин 20мг/сут, однократно вечером. Патогенетическое и комбинированное лечение с симвастатином продолжалось длительно, в течение 6 месяцев. В процессе исследования ни у одного больного не отмечалось клинически значимых побочных эффектов, требующих отмены препаратов, поэтому ни один больной не был исключен из исследования.

Все больные трёхкратно проходили обследование: первичное (1 день), повторное (на 10-й день), итоговое (через 6 месяцев). В обследование

входило: общий анализ крови, общий анализ мочи, моча по Нечипоренко, суточная протеинурия, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, трансаминазы, общий холестерин и его фракции, триглицериды, коэффициент атерогенности, альбумин и его фракции), контроль артериального давления, параметры метаболизма NO (NO, NO₂, NO₃, нитрат редуктаза), УЗИ почек.

Для определения метаболизма оксида азота определялись в венозной крови концентрация монооксида азота полярографическим методом закрытым платиновым электродом Кларка на полярографе LP-7 (NO), его стабильных метаболитов с использованием реактива Грейса (NO₂, NO₃) и активность нитратредуктазы по методу Вавилова Т.П. и Петрович Ю.А. (NR). Забор крови проводился утром натощак из кубитальной вены. Для нейтрализации влияния белка на показатели метаболизма оксида азота, белок осаждали добавлением 30% ZnSO₄ (0,05мл/мл крови) с последующим центрифугированием 30мин при скорости 15000 об/мин).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета электронных таблиц EXCEL 6.0 для Windows 2000. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции r с проверкой его значимости с помощью критерия t Стьюдента и критерия χ^2 Пирсона.

Результаты собственных исследований. В исследование были включены 100 больных хроническим гломерулонефритом, из которых у 59 была нефротическая форма (59%), а у остальных – 41 (41%) смешанная форма. Контрольной группой послужили 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по половозрастному признаку и антропометрическим данным. Всем больным проводилось исследование липидного, белкового спектров крови и метаболизма NO.

Как показало первичное обследование, больные ХГН с нефротическим синдромом отличались от группы здоровых лиц достоверно более высоким уровнем артериального давления (между группами ХНГ и КГ $p < 0,001$ для САД и ДАД), что объясняется включением в исследование больных смешанной формой ХГН, у которых наряду с нефротическим синдромом присутствует артериальная гипертензия. Подтверждением этого положения является анализ уровня АД в зависимости от клинической формы ХГН (табл.). Выявлено, что САД и ДАД у больных нефротической формой ХГН было сопоставимо с параметрами, характерными для здоровых лиц, в то время как у больных смешанной формой ХГН уровень САД и ДАД был достоверно выше, чем и в КГ ($p < 0,001$) и в группе больных с нефротической формой ХГН ($p < 0,001$).

Больные ХГН достоверно отличались от здоровых лиц более высоким уровнем СОЭ ($p < 0,001$), что характеризует активный воспалительный процесс в почках, так же наблюдается снижение общего белка крови ($p < 0,001$) со смещением белкового спектра в пользу крупномолекулярных глобулинов. Потеря альбумина связана с выраженной протеинурией ($p < 0,001$), являющейся одним из главных признаков нефротического

синдрома. Поскольку в исследование не включались больные с ХПН, показатели мочевины и креатинина крови больных ХГН были в пределах нормы. Уровень гемоглобина крови был достоверно снижен по сравнению с КГ, и может служить одним из начальных признаков нарушенной почечной функции. Между собой больные с нефротической и смешанной формой ХГН по уровню СОЭ, гемоглобина, суточной протеинурии, лейкоцитурии, гематурии, протеинемии достоверно не отличались.

Анализ липидного спектра крови больных ХГН показал, что у них были значительно повышены как общий холестерин крови ($p < 0,001$), так и триглицериды ($p < 0,001$). Также у больных ХГН по сравнению с КГ были повышены все атерогенные фракции липопротеидов (ЛПНП, ЛПОНП, $p < 0,001$) и снижено содержание антиатерогенной фракции-ЛПВП ($p < 0,05$). Указанные изменения привели к достоверному увеличению коэффициента атерогенности (КА), отражающего соотношение атерогенных и антиатерогенных фракций липопротеидов ($p < 0,001$). Распределение больных в зависимости от клинической формы заболевания не выявило различий в содержании холестерина, триглицеридов и атерогенных ЛП (ЛПНП и ЛПОНП) между группами, при этом как в группе с нефротической, так и смешанной формой ХГН указанные показатели были достоверно выше, чем в КГ ($p < 0,001$ для всех показателей). Концентрация ЛПВП, как и КА, также достоверно не отличалась между группами. Таким образом, исследование липидного спектра больных ХГН выявило: достоверное увеличение атерогенности липидного спектра крови, как за счет холестерин-содержащих, так и за счет триглицерид-содержащих ЛП, при сопоставимых значениях показателей у больных со смешанной и нефротической формами ХГН.

Белковый спектр крови больных ХГН отличался выраженным смещением спектра со снижением относительного содержания альбуминов ($p < 0,001$ по сравнению с КГ) и γ -глобулинов ($p < 0,01$) в пользу $\alpha 1$ -глобулинов, $\alpha 2$ -глобулинов и β -глобулинов ($p < 0,001$ для всех трех показателей по сравнению с КГ). Распределение больных по клиническим формам ХГН не выявило достоверного отличия в соотношении белковых фракций в зависимости от наличия артериальной гипертензии, при достоверной разнице показателей в обеих группах больных и КГ ($p < 0,001$ для всех белковых фракций и обеих клинических форм).

Исследование метаболизма NO выявило, что у больных ХГН активность нитрат редуктазы значительно выше, чем у представителей КГ ($p < 0,001$), при этом у больных смешанной формой ХГН активность нитрат редуктазы достоверно превышала показатель, обнаруженный в группе больных нефротической формой ХГН ($p < 0,001$). Увеличенная активность нитрат редуктазы привела к увеличению скорости деградации монооксида азота, что было подтверждено снижением концентрации свободного монооксида азота в плазме крови больных ХГН ($p < 0,001$) и увеличением концентрации стабильных продуктов его метаболизма (NO₂ и NO₃, $p < 0,001$). Закономерное более выраженное увеличение стабильных метаболитов NO на

фоне снижения свободной исходной фракции отмечалось в группе больных со смешанной формой, в отличие от нефротической формы ХГН ($p < 0,001$ для всех трех показателей).

Таблица

Характеристика больных ХГН с нефротическим синдромом в зависимости от клинической формы ХГН

Показатели	КГ n=20	СФ n=41	НФ n=59
Возраст, лет	34,5±2,5	34,32 ±5,44	34,27 ± 6,72
Рост, см	170,5 ±6,45	171,90±7,81	169,44± 8,16
Вес, кг	70,0 ±2,0	72,66± 6,99	70,02± 7,48
Длит.заболевания	-	2,4±0,18	2,9±0,21
САД, мм.рт.ст.	112,75 ±3,24	155,49±5,14***	116,36±3,65
ДАД, мм.рт.ст.	76,75±1,91	95,49±4,30***	75,34±1,64
Нь, г/л	127,70±3,37	95,59±2,82***	95,71±3,36***
СОЭ, мм/ч	7,30±1,06	24,68±2,22***	25,15±2,76***
Мочевина, ммоль/л	4,56±0,26	7,24±0,29**	6,38±0,18**
Креатинин, мкмоль/л	63,85±5,08	95,24±4,61***	85,73±3,49***
Лейкоциты по Нечип.	1007,50±54,4	3025,61±95,12***	3035,59±80,13***
Эритроциты поНечип.	345,00±28,26	1228,05±99,40***	1190,68±96,70***
Сут.протеинурия, гр/л	0,021±0,008	4,24±0,17***	4,12±0,40***
Белок в крови, гр/л	72,20±4,93	44,44±2,06***	46,14±2,02***
Общий холес., ммоль/л	4,64±0,28	8,39±0,47***	8,26±0,38***
ЛПВП, ммоль/л	1,34±0,11	0,94±0,07*	0,95±0,06*
ЛПНП, ммоль/л	2,46±0,19	4,69±0,38***	4,81±0,48***
ЛПОНП, ммоль/л	0,84±0,05	2,76±0,19***	2,51±0,21***
Триглицерид, ммоль/л	1,03±0,12	6,01±0,57***	5,46±0,43***
Коэф. атерогенности	2,39±0,11	8,18±0,51***	7,92±0,67***
Альбумин %	60,90±2,61	37,90±3,43***	38,46±2,87***
α1-глобулин %	4,85±0,35	10,29±1,91***	10,08±1,36***
α2- глобулин %	8,30±0,71	17,66±1,07***	17,69±1,68***
β-глобулин %	10,50±1,19	19,88±1,72***	19,66±1,74***
γ-глобулин %	15,45±1,43	14,27±1,34**	14,10±1,36**
NO, нмольO ₂ /мин/мл	47,30±2,42	24,90±2,03***	28,81±2,64***
NO ₂ , мкмоль/л	8,45±0,79	14,27±1,37***	12,49±1,28***
NO ₃ , мкмоль/л	6,80±0,44	11,85±1,05***	10,58±1,38***
NR, мкмоль/л/мин	17,05±1,16	32,20±2,46***	28,19±2,70***

Примечание: достоверность различия с показателями КГ -* $p < 0,05$,
** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таким образом, первичное обследование больных ХГН выявило значительное нарушение функции почек в обеих исследуемых группах больных. Липидный спектр у больных ХГН был значительно смещен в пользу атерогенных фракций при снижении ЛПВП, что привело к

увеличению коэффициента атерогенности. Белковый спектр продемонстрировал гипопроотеинемию и смещение в пользу альфа и бетаглобулинов со значительным снижением концентрации альбумина крови, что и определяет клиническую картину нефротического синдрома. Активность нитрат редуктазы была значительно увеличена у больных ХГН с максимальным значением в группе больных смешанной формой, что привело к снижению концентрации свободного NO и увеличению токсичных стабильных метаболитов – нитратов и нитритов, также максимально у больных со смешанной формой.

После расчета показателей, отражающих исследуемые процессы в группах больных ХГН и их вариационные характеристики, был проведен корреляционный анализ, отражающих функциональные взаимосвязи патогенетических процессов нарушения функции почек у больных ХГН с липидным, белковым и NO-метаболизмом. Выявлена слабая, но достоверная отрицательная связь между гематурией и уровнем ЛПВП в плазме больных ХГН ($r=-0,22$) и слабая положительная связь гематурии с КА ($r=0,22$) и ДАД ($r=0,24$). Также выявлена слабая отрицательная связь между уровнем гемоглобина крови и концентрацией NO₃ ($r=-0,23$). Концентрация ЛПВП достоверно отрицательно связана с уровнем САД ($r=-0,47$) и ДАД ($r=-0,44$), активностью нитрат редуктазы ($r=-0,38$) и концентрацией NO₃ ($r=-0,28$) и положительно с уровнем свободного NO ($r=0,28$). Концентрация Хс и Хс-содержащих ЛПНП не выявила достоверных связей с другими параметрами, в то время как концентрация ТГ и ТГ-содержащих ЛПОНП достоверно положительно коррелировала с уровнем САД ($r=0,22$ для обеих связей). КА продемонстрировал достоверную среднюю положительную связь с САД ($r=0,41$), ДАД ($r=0,40$) и активностью нитрат редуктазы ($r=0,35$). Относительное содержание альбуминов в плазме крови отрицательно коррелировало с концентрацией остальных белковых фракций, что было ожидаемым результатом смещения белкового спектра. Выявлены достоверно слабые связи концентрации NO₂ с относительным содержанием в крови альбуминов (отрицательная, $r=-0,25$) и $\alpha 1$ -глобулинов (положительная, $r=0,22$). Активность нитрат редуктазы достоверно положительно коррелировала с уровнями САД ($r=0,54$) и ДАД ($r=0,48$). Концентрация активных метаболитов NO обнаружила параллельные корреляции (NO₂ с САД $r=0,38$, с ДАД $r=0,39$, NO₃ с САД $r=0,37$, с ДАД $r=0,35$) и между собой - $r=0,36$. Концентрация свободного NO продемонстрировала обратные связи: с САД $r=-0,62$, с ДАД $r=-0,59$, с нитрат редуктазой $r=-0,59$, с NO₂ $r=-0,39$, с NO₃ $r=-0,24$.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ продемонстрировал достоверную отрицательную связь концентрации ЛПВП с патогенетическими процессами ХГН, в том числе увеличением деградациии и снижением содержания NO, и положительную связь гематурии и анемии с патогенетическими изменениями в почках.

После рандомизации больных ХГН на 2 группы, больные первой группы (С-) 39 человек, из них 15 (38%) – со смешанной и 24 (62%) – с

нефротической формами ХГН, получали традиционную патогенетическую терапию. Больные второй группы (С+) 61 человек, из них 26 (43%) – со смешанной и 35 (57%) с нефротической формой ХГН, дополнительно к патогенетической терапии получали симвастатин в фиксированной дозе 20мг/сут, однократно вечером. Как показал сравнительный анализ, исходно группы достоверно не отличались между собой по лабораторным признакам. Все больные получали назначенное лечение в течение 6 месяцев. Исходно, через 10 дней и 6 месяцев после начала лечения всем больным проводилось исследование с целью изучения эффективности применяемой терапии по влиянию на липидный спектр крови и параметры метаболизма NO как на патогенетические механизмы становления и прогрессирования ХГН.

На момент включения в исследование группы терапии С+ и С- не отличались между собой по исследуемым параметрам. Однако уже к 10-му дню терапии обнаруживаются следующие межгрупповые отличия абсолютных значений показателей: концентрация общего холестерина достоверно ниже в группе С+ ($7,59 \pm 0,44$ ммоль/л против $7,84 \pm 0,54$ ммоль/л, $p < 0,05$), также как и ЛПНП ($4,17 \pm 0,40$ ммоль/л против $4,48 \pm 0,31$ ммоль/л, $p < 0,01$) и КА ($6,82 \pm 0,30$ ед против $7,48 \pm 0,52$ ед, ($p < 0,05$), что закономерно объясняется гипохолестеринемическим эффектом статинов. Кроме того, активность нитрат-редуктазы также на 10-й день терапии оказалась достоверно ниже у больных группы С+ ($26,41 \pm 1,63$ мкмоль/л/мин против $27,15 \pm 1,65$ мкмоль/л/мин $p < 0,05$), что является отражением плейотропного противовоспалительного эффекта статинов, проявляющегося в тенденции к снижению активности перекисного окисления липидов. К концу периода наблюдения, через 6 месяцев, группы терапии отличаются по суточной протеинурии (С+/С- $0,047 \pm 0,016$ гр/сут против $0,057 \pm 0,028$ гр/сут, нд) и протеинемии (С+/С- $73,70 \pm 4,22$ г/л против $68,79 \pm 4,39$ г/л, $p < 0,001$).

Через 6 месяцев терапии (рис.1) показатели липидного спектра продемонстрировали следующее: (С+/С- Хс $4,24 \pm 0,36$ ммоль/л против $5,34 \pm 0,43$ ммоль/л, $p < 0,001$; ЛПНП $2,74 \pm 0,17$ ммоль/л против $3,65 \pm 0,30$ ммоль/л, $p < 0,001$; ЛПОНП $0,45 \pm 0,03$ ммоль/л против $0,77 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,05$; ЛПВП $1,06 \pm 0,08$ против $0,92 \pm 0,03$, $p < 0,05$ и КА $3,16 \pm 0,90$ против $5,17 \pm 0,47$, $p < 0,001$). Показатели белкового спектра через 6 месяцев изменились, кроме относительной концентрации γ -глобулинов, которая практически не изменилась в процессе лечения в обеих группах (С+/С- альбумин $61,92 \pm 3,45\%$ против $58,87 \pm 3,48\%$, $p < 0,001$, α 1-глобулин $5,49 \pm 0,45\%$ против $6,26 \pm 0,58\%$, $p < 0,05$, α 2-глобулин $8,51 \pm 0,68\%$ против $9,23 \pm 0,88\%$, $p < 0,01$, β -глобулин $9,80 \pm 0,82\%$ против $11,28 \pm 0,93\%$, $p < 0,001$) и показатели метаболизма NO (активность нитрат редуктазы $19,34 \pm 0,91$ мкмоль/л/мин против $21,31 \pm 1,87$ мкмоль/л/мин, $p < 0,001$, концентрация свободного NO $42,00 \pm 3,21$ нмоль O₂/мин/мл против $39,05 \pm 1,89$ нмоль O₂/мин/мл $p < 0,001$, концентрация NO₂ $9,33 \pm 0,88$ мкмоль/л против $10,00 \pm 0,97$ мкмоль/л, $p < 0,05$ и NO₃ $7,07 \pm 0,63$ мкмоль/л против $7,82 \pm 0,63$ мкмоль/л $p < 0,01$). Таким образом, к концу периода наблюдения во второй группе больных, дополнительно получавших симвастатин, достигнут достоверно больший положительный

эффект, чем в группе традиционной терапии не только по показателям липидного спектра, но и по показателям белкового спектра крови (протеинурии, протеинемии, белковому составу крови) и по показателям метаболизма NO, что трудно объяснить только гиполипидемическим эффектом симвастатина.

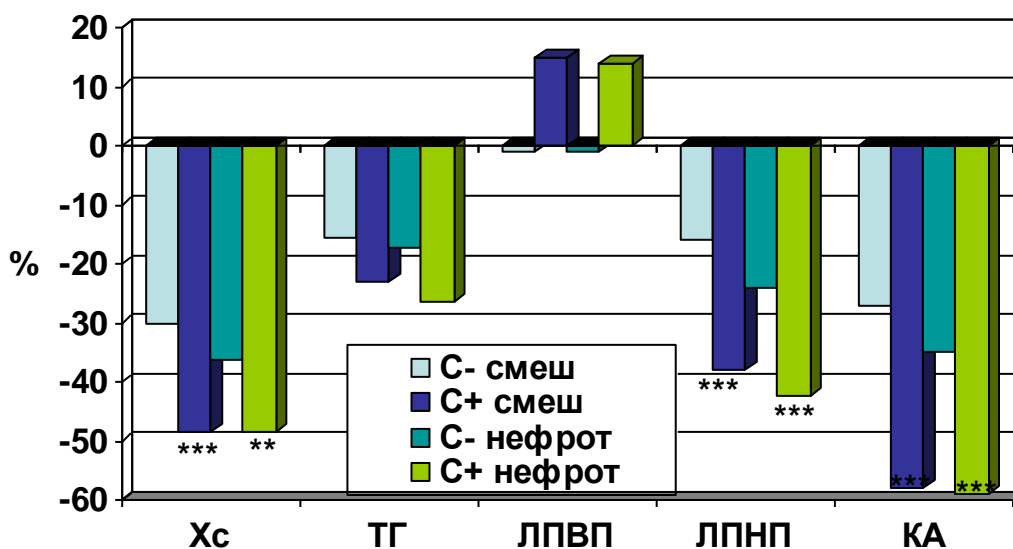


Рис.1. Динамика липидного спектра у больных ХГН на фоне лечения.

Сравнивая относительную динамику исследуемых параметров в группах терапии было видно, что к 10 дню терапии эффекты обеих применяемых схем лечения достоверно не отличались между собой, однако к концу 6-го месяца терапии обнаруживается достоверно большая динамика следующих показателей в группе комбинированной терапии с симвастатином (С+) по сравнению с группой традиционной терапии (С-), и продемонстрировало следующее С+/С- протеинемия +59,56% против +49,27%, $p < 0,01$, Хс -48,52% против -34,02%, $p < 0,001$, ЛПНП -40,48% против -20,98%, $p < 0,001$, ЛПВП +14,48% против -0,97, $p < 0,05$, КА -58,55% против -31,89%, $p < 0,001$, относительная доля $\alpha 2$ -глобулинов -52,10% против -46,02%, $p < 0,01$, относительная доля β -глобулинов -49,63% против -42,70%, $p < 0,01$ активность нитрат-редуктазы -34,71% против -27,71%, $p < 0,001$, концентрация свободного NO +56,91% против +45,02%, $p < 0,01$, концентрация NO₃ -35,21% против -27,55%, $p < 0,05$. Таким образом, и относительная динамика Хс и Хс-содержащих ЛПНП, ЛПВП и КА, белкового спектра крови и показателей метаболизма NO была достоверно выше при дополнительном применении симвастатина, по сравнению с группой традиционной терапии.

Более выраженный эффект дополнительного применения симвастатина можно продемонстрировать и на примере распределения больных по уровню

КА: если в группе С- из 39 больных (100%), имевших повышенный КА в начале лечения к концу 6-го месяца терапии осталось 36 (92%, $\chi^2 > 0,05$), то в группе С+ из 60 больных (98%) с исходно повышенным КА к концу наблюдения осталось 39 (64%, $\chi^2 < 0,05$). Из 39 больных (100%) с повышенным уровнем Хс в группе С- к концу лечения осталось 19 (49%, $\chi^2 < 0,05$), в группе С+ соответственно 60 (98%) и 0 (0%, $\chi^2 < 0,001$). Фенотипирование по типу ДЛП по Фредериксену выявило в группе С- исходно 34 больных (87%) с IIb типом ДЛП, а в конце лечения – 11 больных (28%, $\chi^2 < 0,05$), с типом IIa – 5 (13%) и 8 (21%, нд), соответственно. В группе С+ тип IIb исходно наблюдался у 53 (87%), а в конце лечения – у 0 (0%, $\chi^2 < 0,001$) больных, а тип IIa у 5 (8%) и 0 (0%, нд), соответственно.

Распределение больных по клиническим формам ХГН в группах терапии выявило, что при исходно сопоставимых абсолютных значениях исследуемых параметров среди больных одной клинической формы с разными схемами терапии, к 10-му дню терапии наблюдались достоверно более низкие значения концентрации Хс у больных смешанной формой С+ по сравнению с больными смешанной формой С- ($p < 0,05$), более низкие значения концентрации ЛПНП в группе больных нефротической формой С+ по сравнению с нефротической формой С- ($p < 0,05$), более низкое значение КА у больных нефротической формой в группе С+ по сравнению с больными группы С- ($p < 0,05$) и более низкие значения активности нитрат редуктазы в группе больных смешанной формой С+ по сравнению с больными смешанной формой С- ($p < 0,05$). К концу 6-го месяца терапии как в группе больных смешанной, так и нефротической формами были достигнуты более благоприятные значения протеинемии ($p < 0,05$ для обеих клинических форм), всех показателей липидного спектра (Хс $p < 0,001$ для смешанной и $p < 0,01$ для нефротической форм; ЛПНП $p < 0,001$ для обеих клинических форм; ЛПВП $p < 0,05$ для нефротической формы, ЛПОНП $p < 0,05$ для смешанной формы и КА $p < 0,001$ для смешанной и нефротической форм), белкового спектра (альбумин $p < 0,05$ для смешанной и $p < 0,01$ для нефротической форм; β -глобулины $p < 0,05$ для смешанной и $p < 0,01$ для нефротической форм) и показателей метаболизма NO (концентрация свободного NO $p < 0,001$ для обеих клинических форм; активность нитрат-редуктазы $p < 0,05$ для смешанной и $p < 0,01$ для нефротической форм) при дополнительном применении симвастатина по сравнению с группой традиционной терапии. Кроме того в отношении следующих показателей достигнуты более благоприятные значения в группе применения симвастатина у больных нефротической формой: концентрация α 1- и α 2-глобулинов $p < 0,05$ для обеих показателей, концентрация NO₃ $p < 0,05$.

Однако, достоверная разница показателей в группе больных нефротической формой ХГН по указанным показателям при отсутствии значимой разницы у больных смешанной формой может объясняться как эффектом статинов, так и тем, что больных нефротической формой, включенных в исследование было больше, чем смешанной формой (59 против 41), что и оказало влияние на статистическую достоверность.

Сравнение относительной динамики показателей в группах больных с различными клиническими формами заболевания выявило, что динамика показателей в течение первых 10 дней терапии как у больных смешанной, так и с нефротической формами ХГН, не отличалась, независимо от введения в схему терапии статина. К концу 6-го месяца терапии выявлено большой эффект терапии при дополнительном применении симвастатина как в группе больных смешанной, так и среди больных нефротической формами ХГН в отношении протеинемии ($p < 0,05$ для обеих клинических форм). Показатели липидного спектра также показали, что при дополнительном применении симвастатина на фоне патогенетической терапии наблюдалось достоверно большее снижение уровней Хс ($p < 0,001$ для смешанной и $p < 0,01$ для нефротической форм), ЛПНП ($p < 0,001$ для обеих клинических форм) и КА ($p < 0,001$ для обеих клинических форм). В отношении белкового спектра достоверное отличие между группами (увеличение альбумина, снижение $\alpha 2$ -глобулина и β -глобулина) было достоверным только у больных нефротической формой ($p < 0,05$ для всех параметров). Дополнительное применение симвастатина привело к более выраженному снижению активности нитрат редуктазы у больных обеими клиническими формами ХГН ($p < 0,05$ для обеих форм), при этом у больных смешанной формой при применении симвастатина отмечалось более достоверное увеличение концентрации свободного NO ($p < 0,01$), в то время как у больных нефротической формой эффект обеих схем терапии был сопоставим (рис.2).

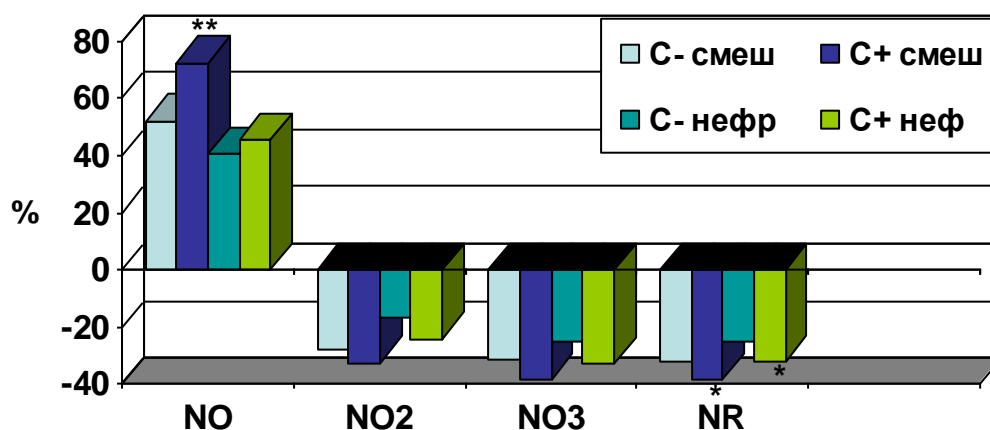


Рис.2. Динамика параметров метаболизма NO у больных ХГН на фоне лечения.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало достоверно большой эффект патогенетической терапии при включении в схему симвастатина на показатели липидного, белкового спектров крови и на параметры метаболизма NO у больных как смешанной, так и нефротической форм. Липидный спектр, как и ожидалось, также продемонстрировал снижение атерогенных фракций и увеличение антиатерогенных ЛПВП с одновременным снижением КА. Более

выраженный эффект дополнительного применения симвастатина виден и при фенотипировании типов ДЛП по Фредериксену у больных ХГН в зависимости от клинической формы ХГН и применяемой терапии.

Исходно в подгруппах больных со смешанной и нефротической формами ХГН частота встречаемости различных типов ДЛП несколько отличалась: у больных со смешанной формой достоверно чаще встречался IIb тип ДЛП. В процессе терапии количество больных со II типами ДЛП достоверно уменьшилось в обеих группах терапии, при этом различия между клиническими формами больных по типам ДЛП нивелировались. Симвастатин оказал дополнительный гипохолестеринемический эффект, что выразилось в достоверно большей встречаемости ДЛП с нормальным уровнем холестерина (IV и гипо- α).

Данное исследование показало, что в группе больных, получавших традиционную патогенетическую терапию к 6-му месяцу наблюдения полная ремиссия наблюдалась у 25-и больных (64%), неполная – у 14 больных (36%), а в группе больных, дополнительно получавших симвастатин полная ремиссия наблюдалась у 51 больного (84%), неполная – у 10 больных (16%, достоверность различия частотного распределения между группами $\chi^2 < 0,05$).

Таким образом, проведенное сравнительное исследование помимо подтверждения гипOLIпидемического эффекта симвастатина в составе традиционной патогенетической терапии, позволило обнаружить его дополнительное действие на другие механизмы патогенеза у больных ХГН с нефротическим синдромом – белковый состав крови, показатели воспалительного процесса, протеинурию. Полученные данные позволяют предложить включение симвастатина в состав традиционной патогенетической терапии больных ХГН с нефротическим синдромом (рис.3).

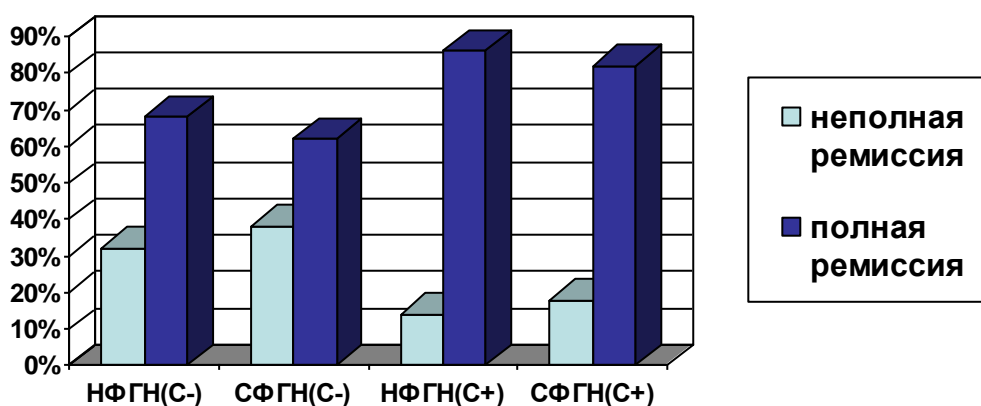


Рис.3. Результаты лечения больных ХГН через 6 месяцев

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Для нефротического синдрома при хроническом гломерулонефрите характерно развитие дислипидемии, преимущественно IIa-IIb фенотипов по Фредериксену с гиперлипидемией за счёт атерогенных фракций.
2. У больных хроническим гломерулонефритом развивается дисбаланс в метаболизме NO за счёт активации нитрат редуктазы с одновременным снижением концентрации NO и увеличением его стабильных метаболитов NO₂ и NO₃ в периферической крови с более выраженными сдвигами при смешанной форме хронического гломерулонефрита.
3. Применение симвастатина на фоне патогенетической терапии приводит к достоверному улучшению липидного спектра крови за счет снижения общего холестерина и его атерогенных фракций, с одновременным повышением антиатерогенной фракции.
4. Включение симвастатина в комплексную патогенетическую терапию хронического гломерулонефрита с учетом дислипидемии снижает активность нитрат редуктазы и повышает содержание NO в периферической крови.
5. Комплексная терапия больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом показала, что включение симвастатина благоприятно влияет на липидный спектр крови и на метаболизм оксида азота, что потенцирует лечебный эффект патогенетической терапии, проявляющийся в ренопротективном действии, что выражается в снижении суточной протеинурии и нормализации белкового спектра крови.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется всем больным ХГН с нефротическим синдромом проводить исследование липидного спектра крови для выявления его нарушений.
2. Учитывая высокую распространенность гиперхолестеринемических ДЛП у больных ХГН с нефротическим синдромом, рекомендуется включение в схему патогенетической терапии статины, в частности симвастатин в суточной дозе 20мг/сут, длительно.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Даминов Б.Т., Раимкулова Н.Р. Влияние терапии симвастатином на показатели липидного спектра крови и оксида азота у больных с хроническим гломерулонефритом // Врачебное дело.- Киев,2008.-№7-8.-С.57-59.

2. Даминов Б.Т., Раимкулова Н.Р., Баратова Д.С., Мухамедова Н.Х. Особенности липидного спектра крови у больных с аутоиммунной патологией почек// Инфекция, иммунитет и фармакология.-Ташкент,2008.-№4.-С.156-159.

3. Даминов Б.Т., Раимкулова Н.Р., Арнопольская Д.И. Применение статинов в комплексной терапии больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом // Фармацевтический вестник Узбекистана. - Ташкент,2009.-№2.-С.63-67.

4. Даминов Б.Т., Раимкулова Н.Р., Мухамедова Н.Х. Обмен оксида азота в мембранах эритроцитов у больных с хроническим гломерулонефритом // Медицинский журнал Узбекистана.-Ташкент,2006.-№6.-С.45-47.

5. Даминов Б.Т., Раимкулова Н.Р., Кремкова М.М., Хасанов А.А. Биодоступность оксида азота на фоне базисной патогенетической терапии, включающей симвастатин, у больных с хроническим гломерулонефритом // Медицинский журнал Узбекистана.-Ташкент,2009.-№5.-С.24-30.

6. Раимкулова Н.Р. Дислипидемия при нефротическом синдроме и оценка эффективности терапии симвастатином // Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации при заболеваниях внутренних органов: Материалы 5-го съезда терапевтов Узбекистана.-Ташкент,-2008.-С.198

7.Даминов Б.Т., Раимкулова Н.Р. Влияние симвастатина на метаболизм оксида азота у больных хроническим гломерулонефритом //Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органов: Научно-практическая конференция. - Ташкент,-2009.-С.111.

8. Даминов Б.Т., Раимкулова Н.Р. Патогенетическая эффективность симвастатина в составе базисной терапии больных хроническим гломерулонефритом // Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органов: Научно-практическая конференция. - Ташкент,-2009.-С.111.

Тиббиет фанлари номзоди илмий даражасига талабгор
Н.Р.Раимкулованинг 14.00.05 - Ички касалликлар ихтисослиги бўйича
«Сурункали гломерулонефритли беморларда липидлар алмашинувининг
бузилиши ва статинлар билан даво самарасини баҳолаш» мавзусидаги
диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сузлар: сурункали гломерулонефрит, нефротик синдром, статинлар, липид спектри, NO метаболизми.

Тадқиқот объектлари: сурункали гломерулонефрит нефротик синдромли 100та бемор.

Ишнинг максоди: сурункали гломерулонефрит нефротик синдромли беморларда азот оксиди метаболизми ва липидлар алмашинуви бузилишининг патогенетик ва клиник аҳамиятини ўрганишда симвастатин билан патогенетик даво самарасини баҳолаш.

Тадқиқот усули: сийдик текшируви (Нечипоренко бўйича, суткалик протеинурия бўйича), қоннинг биохимик текшируви (қоннинг липид спектри, қоннинг оксил спектри), қон зардобида азот оксидининг миқдори, бўйракнинг ультратовуш текшируви.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: сурункали гломерулонефрит нефротик синдромли беморларда симвастатинни қўллаганда қондаги липидлар алмашинуви ва NO метаболизми кўрсаткичларига таъсири биринчи бор ўтказилди. Сурункали гломерулонефрит нефротик синдромли беморларда липидлар алмашинувининг бузилиши Фредериксен бўйича IIa- IIb фенотипларнинг устун келиши билан аниқланди. Сурункали гломерулонефрит нефротик синдромли беморларда периферик қонда нитрат редуктаза активлигининг ва турғун метаболитлар (NO₂, NO₃) миқдорининг ошиши билан бир вақтда NO миқдорининг камайиши аниқланди. Сурункали гломерулонефрит нефротик синдромли беморларни комплекс даволашда симвастатинни киритиш қоннинг липид спектри ва азот оксиди метаболизмига яхши таъсир қилиб, ренопротектив таъсири билан намоён бўлувчи суткалик протеинурияни камайиши ва қоннинг оксил спектрининг нормаллашуви патогенетик даво самарасини потенцирланиши исботланди.

Амалий аҳамияти: Сурункали гломерулонефрит нефротик синдромли беморларда ўтказилган комплекс текширув шуни кўрсатдики, патогенетик давога симвастатинни киритиш даволаш самарасини потенцирланишига олиб келади ва сурункали гломерулонефрит нефротик синдромли беморлар даво схемасига симвастатинни киритиш тавсия этилади.

Тадқиқ этиш ва иқтисодий самарадорлиги: Тадқиқот натижалари Республика нефрология илмий-амалий маркази, ТТА III клиникаси умумий терапия ва ревматология бўлимлари амалиётига тадқиқ қилинган.

Қўлланиш соҳаси: нефрология ва терапия бўлими.

РЕЗЮМЕ

диссертации Раимкуловой Н.Р. на тему: « Нарушение липидного обмена у больных хроническим гломерулонефритом и оценка эффективности терапии статинами », на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.05–

Внутренние болезни

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, статины, липидный спектр, метаболизм NO

Объекты исследования: 100 больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с нефротическим синдромом (НС).

Цель работы: изучить патогенетическую и клиническую значимость нарушений липидного обмена и метаболизма оксида азота с оценкой эффективности симвастатина на фоне патогенетической терапии у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом.

Методы исследования: анализ мочи (моча по Нечипоренко, суточная протеинурия), биохимический анализ крови (липидный спектр крови, белковый спектр крови), уровень оксида азота в сыворотке крови, ультразвуковое исследование почек.

Полученные результаты и их новизна: Впервые проведено комплексное изучение влияния симвастатина на липидный спектр крови и на параметры метаболизма NO у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. Установлено, что у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом наблюдается нарушение липидного обмена с преобладанием фенотипов IIa-IIb по Фредериксену. Выявлено, что у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом увеличена активность нитрат редуктазы и концентрация стабильных метаболитов NO₂ и NO₃ с одновременным снижением NO в периферической крови. Доказано, что включение симвастатина в комплексную терапию больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом благоприятно влияет на липидный спектр крови и на метаболизм оксида азота, что потенцирует лечебный эффект патогенетической терапии, проявляющийся в ренопротективном действии, что выражается в снижении суточной протеинурии и нормализации белкового спектра крови.

Практическая значимость: Проведенное комплексное исследование больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом показало, что включение симвастатина приводит к потенцированию лечебного эффекта патогенетической терапии и позволяет рекомендовать включение симвастатина в схему лечения хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Результаты исследования внедрены в практику работы Республиканского научно-практического центра нефрологии, в отделения ревматологии и общей терапии III клиники ТМА.

Область применения: отделения нефрологии и терапии.

RESUME

Thesis of Narina Raimkulova on the scientific degree competition of the doctor of philosophy in medicine on speciality 14.00.05- Internal disease subject:

“Lipid profile in chronic glomerulonephritis and effectiveness of statins”

Key words: nephrotic syndrome, chronic glomerulonephritis, statins, serum lipid profile, NO metabolism

Subject of the inquiry: 100 patients with chronic glomerulonephritis (ChGN) with nephrotic syndrome (NS)

Aim of the inquiry: Study of effectiveness of additional use of simvastatin with conventional basic therapy (antiaggregants, anticoagulants, steroids, cytostatics) in patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome on serum lipid profile and NO metabolism.

Method of inquiry: proteinuria, leucocytes- and erythrocyturia, serum lipid profile, serum protein profile, NO metabolism, kidney USI.

The results achieved and their novelty: First study evaluated NO-bioavailability of NO in patients with ChGN in conventional basic therapy and additional use of simvastatin depending on clinical form of disease as well as lipid and protein profiles. Most of patients with ChGN with NS have dyslipidemia IIa & IIb. All patients with ChGN with NS have increasing of activity of NO-reductase and low concentration of NO. Additional use of simvastatin significantly improves lipid profile and NO metabolism and leads to increasing of effectiveness conventional basic therapy and renoprotective effect (decreasing of degree of proteinuria and normalization of protein profile).

Practical value: the results of our study show that additional use of simvastatin in patients with ChGN with NS leads to increasing of effectiveness of conventional basic therapy and allow to recommend to include simvastatin into scheme of therapy of ChGN with NS.

Degree of embed and economical effectiveness: The results of our study were put in practice usage at Science Centre of Nephrology of Health Ministry of Republic of Uzbekistan, Rheumatology and Therapy departments of III clinics of Tashkent Medical Academy.

Field of application: Nephrology and Therapy departments, OPD.