

© Н.Н. Корякова, 2005
УДК 616.61-002-036.12-08

Н.Н. Корякова

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕНОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

N.N.Koryakova

MECHANISMS OF RENOPROTECTIVE EFFECTS OF STATINS IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Свердловская областная клиническая больница №1, г. Екатеринбург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение механизмов ренопротективного действия статинов при хроническом гломерулонефрите (ХГН). Обследовано 60 больных ХГН. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Основную группу составили 30 пациентов, в комплексное лечение которых, кроме глюкокортикостероидов и цитостатиков, включали симвастатин в дозе 10 мг в сутки. В контрольную группу вошли пациенты, в лечении которых использовали традиционную терапию глюкокортикостероидами и цитостатиками. В обеих группах больных оценивали влияние используемых схем терапии на показатели липидного обмена, суточную протеинурию, уровень креатинина и цитокинов сыворотки крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ** исследования выявили, что в группе пациентов, в комплексное лечение которых включали симвастатин, отмечалось не только более выраженное снижение уровня атерогенных фракций липопротеидов, чем в контрольной группе, но и более значительный антипротеинурический эффект. В основной группе, в отличие от контрольной, также не было отмечено нарастания уровня креатинина крови. Кроме того, в основной группе больных наблюдалась нормализация уровня ИЛ-1 β и статистически значимое снижение уровня ФНО- α . В контрольной группе уровень ИЛ-1 β не достигал нормальных значений, а уровень ФНО- α имел лишь тенденцию к снижению. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что статины, кроме гиполипидемического действия, оказывают нормализующее влияние на баланс цитокинов плазмы. Последнее обуславливает их противовоспалительный эффект, являющийся, по-видимому, важнейшим фактором их ренопротективного действия.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит (ХГН), патогенез, цитокины, статины.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the mechanisms of renoprotective action of statins in 60 patients with chronic glomerulonephritis (CGN). **PATIENTS AND METHODS.** The main group consisted of 30 patients undergoing complex treatment including simvastatin in dose 10 mg/day in addition to glucocorticosteroids and cytostatics. The control group patients were treated by traditional therapy with glucocorticosteroids and cytostatics. In both groups of patients the effects of the used schemes of treatment on the indices of lipid metabolism, diurnal proteinuria, level of creatinine and cytokines in blood serum were assessed. **RESULTS.** It was found that the complex treatment including simvastatin resulted not only in a more pronounced decrease of the level of atherogenic fractions of lipoproteins than in the control group but in a more considerable antiproteinuric effect. In the main group, unlike the control one, the level of blood creatinine was not changed either. In addition, normalization of the IL- β level and statistically significant drop of the TNA- α level were observed in the main group of patients. In the control group the IL- β level failed to reach normal values, while the TNA- α level had a tendency to be decreased. **CONCLUSION.** The results of the investigation have shown that in addition to hypolipidemic effect statins also have a normalizing influence on the balance of plasma cytokines. The latter explains their antiinflammatory effect which appears to be the most important factor of their renoprotective action.

Key words: chronic glomerulonephritis, pathogenesis, cytokines, statins.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гломерулонефрит (ХГН) является одним из наиболее тяжелых заболеваний почек, занимающих лидирующие позиции среди причин развития хронической почечной недостаточности (ХПН) в России. Так, по данным отчета группы Российского регистра заместительной терапии почечной недостаточности, в нозологической структуре больных, получавших заместительную почечную терапию в 2000 году, ХГН составил 57,6% [1]. Замедление прогрессирования ХГН является одной из важнейших проблем практической нефро-

логии. В связи с этим в последние годы особый интерес исследователей вызывает изучение патогенетических механизмов прогрессирования ХГН и поиск методов лечения, предупреждающих развитие и замедляющих прогрессирование ХПН.

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 внутрисосудистой гемодинамики с формированием внутрисосудис-

вой гипертензии, являются метаболические нарушения. Так, результаты экспериментальных исследований, проведенных в последние десятилетия, выявили участие гиперлипидемии в повреждении почечных структур и прогрессировании ХГН [2–7]. Позднее были получены клинические данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии гиполипидемической терапии на функциональное состояние почек и уровень протеинурии при ХГН [8]. 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.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 больных ХГН в возрасте от 18 до 50 лет, из них 42 (70%) мужчины и 18 (30%) женщин. Критериями включения в исследование явились следующие показатели: 1) морфологические признаки поражения гломерулярных структур, подтверждающие наличие у пациента ХГН; 2) протеинурия более 1 грамма в сутки; 3) уровень креатинина крови менее 0,2 ммоль/л. Критериями исключения явились следующие факторы: 1) наличие сахарного диабета; 2) повышенный уровень аланиновой и аспарагиновой трансаминаз; 3) сочетание хронического гломерулонефрита с другим заболеванием почек. Для морфологического исследования нефробиоптатов использовалась световая микроскопия. Гистологические срезы толщиной 3–4 мк окрашивали гематоксилином и эозином, конго красным, импрегнировали серебром по Джонсону, ставили Рас-реакцию. У 45 (75%) больных был выявлен мезангиопролиферативный (МезП), а у 15 (25%) – мембранопротективный (МБП) варианты ХГН.

Все пациенты в зависимости от применяемых схем лечения были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 23 больных МезП и 7 – с МБП вариантами ХГН. Контрольную группу составили 22 больных с МезП и 8 пациентов с МБП вариантами ХГН. В комплексное лечение больных основной группы, кроме традиционной терапии (глюкокортикостероиды, цитостатики, дезагреганты), включали симвастатин в дозе 10 мг в сутки.

Пациенты контрольной группы получали только традиционную терапию. Всем больным, включённым в исследование, определяли в сыворотке крови следующие цитокины: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), рецепторные антагонисты к интерлейкину-1 β (РАИЛ) и фактор некроза опухоли (ФНО- α). Для определения уровня цитокинов использовали иммуноферментные тест-системы ООО «Цитокин» г. Санкт-Петербург. Кроме того, определяли показатели липидного спектра и креатинина крови, а также уровень суточной протеинурии.

Данные показатели исследовали до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения.

Для оценки состояния цитокинового баланса сыворотки крови у больных ХГН мы определяли также уровень ИЛ-1 β , РАИЛ, ФНО- α у 20 здоровых доноров.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи компьютерной программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения с последующей оценкой нормальности с использованием критерия Шапиро-Уилка. Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, представляли в виде $\bar{X}$ (среднее значение) и стандартной ошибки среднего (m). Показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения нескольких независимых групп применялся однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различия между группами рассчитывалась по критерию множественных сравнений Тьюки-Крамера при нормальном распределении параметров. При ненормальном распределении использовался критерий множественных сравнений Краскела-Уолиса. Для сравнения показателей в исследуемых группах до и после лечения в случае нормального распределения признаков использовали t-критерий для зависимых выборок, в случае неправильного распределения признаков использовали критерий Вилкоксона. Для сравнения исследуемых групп по качественным признакам использовался критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обе группы исследуемых больных существенно не отличались по полу, возрасту, стажу заболевания и морфологическим вариантам ХГН. Кроме того, до начала лечения у больных в основной и контрольной группе не наблюдалось существенных различий показателей липидного спектра крови, суточной протеинурии и уровня креатинина крови

Таблица 1

Клинико- лабораторная характеристика исследуемых групп больных до начала лечения ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	P
Мужчины (%)	56,7	53,4	>0,05
Женщины (%)	43,3	46,6	>0,05
Возраст	34,15 $\pm$ 4,12	37,58 $\pm$ 5,14	>0,05
Продолжительность болезни (года)	3,84 $\pm$ 0,75	2,5 $\pm$ 0,85	>0,05
% больных с МезП	76,7	73,3	>0,05
% больных с МБП	23,3	26,7	>0,05
ОХ, ммоль/л	8,12 $\pm$ 1,96	8,25 $\pm$ 1,31	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,71 $\pm$ 0,12	2,54 $\pm$ 0,08	>0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,05 $\pm$ 0,12	1,08 $\pm$ 0,14	>0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	6,84 $\pm$ 0,35	6,5 $\pm$ 0,85	>0,05
КА, отн. ед.	7,21 $\pm$ 0,72	7,35 $\pm$ 1,53	>0,05
Креатинин, ммоль/л	0,08 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,03	>0,05
Суточная протеинурия, г	3,3 $\pm$ 1,15	3,18 $\pm$ 1,21	>0,05

Примечание. Достоверных различий показателей в исследуемых группах больных не выявлено.

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови у больных основной и контрольной групп в сравнении с группой здоровых доноров ($\bar{X} \pm m$)

Показатели пг/мл	Здоровые (n=20)	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
ИЛ-1 β	34,4 $\pm$ 11,9	310,2 $\pm$ 21,7 ¹	328,10 $\pm$ 56,42 ¹
РАИЛ	110,9 $\pm$ 47,8	24,56 $\pm$ 103,4 ¹	35,25(25,8;147,4) ¹
ФНО- α	20,0 $\pm$ 7,34	122,34(72,4;25,6) ¹	159,14 (87,6;255,2) ¹
ИЛ-1 β /РАИЛ	0,35 $\pm$ 0,07	12,6 $\pm$ 3,15 ¹	9,3 $\pm$ 2,34 ¹

Примечание. ¹ – различия достоверны по сравнению с группой здоровых доноров (p<0,05).

(табл. 1). Анализ показателей цитокинового профиля у больных ХГН в основной и контрольной группе до лечения выявил значительное повышение ИЛ-1 β , ФНО- α и снижение уровня РАИЛ у пациентов с ХГН в сравнении с группой здоровых доноров (табл. 2). В то же время статистически значимых различий уровня исследуемых цитокинов у больных в основной и контрольной группах не выявлено. Анализ динамики показателей липидного спектра крови у больных обеих групп до и через 12 месяцев от начала лечения, как и следовало ожидать, выявил более значительные положительные изменения уровня основных липидов плазмы в основной группе пациентов. Так, в основной группе уровень общего холестерина (ОХ) снизился на 44,5% (p<0,01), триглицеридов (ТГ) – на 28,4% (p<0,05), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 42,16% (p<0,01), при этом статистически значимо возрос уровень липопротеидов высокой плотности – на 24% (p<0,05). Отмечено существенное снижение уровня коэффициента атерогенности (КА) – на 68,8% (p<0,01). В контрольной группе также наблюдалась тенденция к снижению уровня ОХ, ЛПНП, ТГ и КА и некото-

рый рост уровня ЛПВП после курса лечения, однако различия статистически не значимы. На рис. 1 показано влияние различных схем лечения на уровень креатинина плазмы и суточную протеинурию. Как видно на рис. 1, в контрольной группе уровень

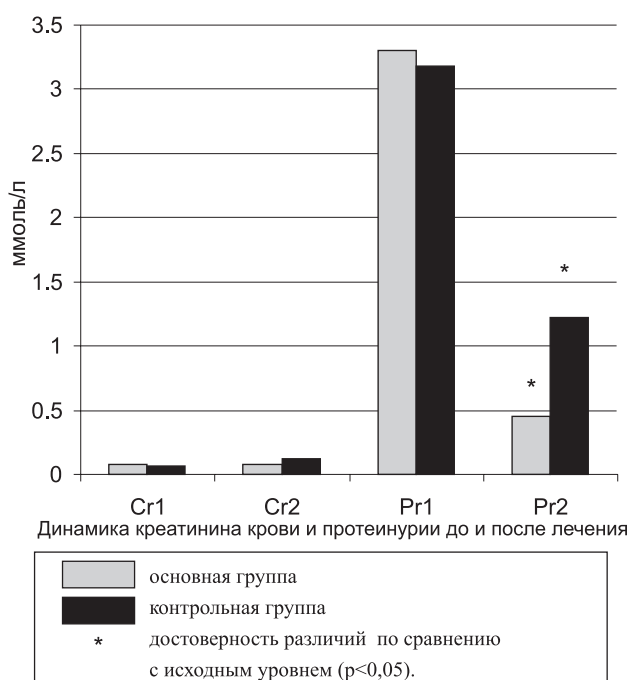


Рис. 1. Динамика уровня креатинина крови и протеинурии на фоне лечения в основной и контрольной группе. Cr1 – уровень креатинина до лечения; Cr2 – уровень креатинина после лечения; Pr1 – уровень протеинурии до лечения; Pr2 – уровень протеинурии после лечения.

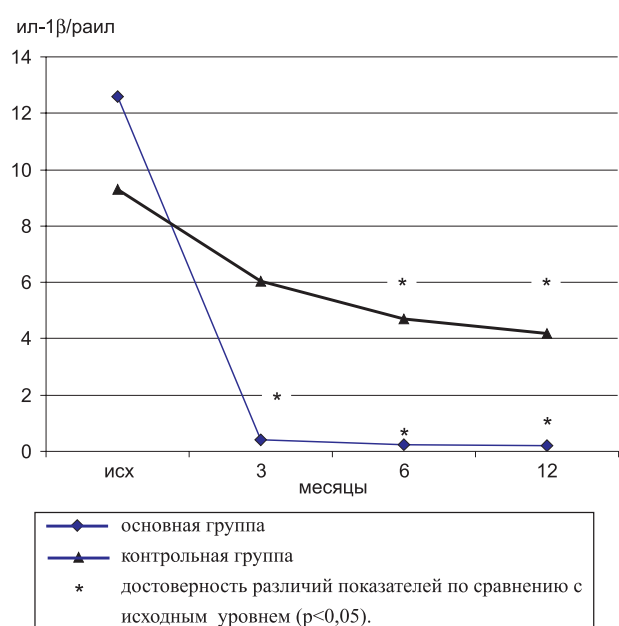


Рис. 2. Динамика соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов сыворотки (ИЛ-1 β /РАИЛ) больных основной и контрольной групп.

Таблица 3

**Основные показатели липидного спектра крови и цитокинового профиля плазмы
у больных ХГН на фоне лечения ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	Основная группа (n=30)		Р	Контрольная группа (n=30)		Р
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
ОХ, ммоль/л	8,12±1,96	4,51± 0,14	<0,01	8,25±1,31	7,18±1,53	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,71±0,12	1,94± 0,06	<0,05	2,54±0,08	2,16±0,10	>0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,05±0,12	1,38±0,15	<0,05	1,08±0,24	1,12±0,30	>0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	6,84±0,35	3,96± 0,32	<0,01	6,50±0,85	6,12± 1,15	>0,05
КА, отн. ед.	7,21±0,72	2,25±0,35	<0,01	7,35±1,53	5,19± 0,92	>0,05
ИЛ-1β, пкг/мл	310,2±21,7	26,14±6,7	<0,01	328,1±86,4	96,1±21,2	<0,05
ФНО-α, пкг/мл	122,34 (72,4; 155,6)	21,43(11,7; 14,5)	<0,05	159,14(87,6;255,2)	97,21(41,2;147,4)	>0,05
РАИЛ, пкг/мл	24,56 (15,7; 103,4)	123,18(51,8;162,5)	<0,05	35,25(29,8;147,4)	47,13(42,4;116,3)	>0,05

Примечание. р – достоверность различий показателей в основной и контрольной группах до и после лечения.

креатинина крови имел тенденцию к повышению, а в основной группе больных уровень креатинина крови не изменился. Уровень суточной протеинурии статистически значимо снизился у больных обеих исследуемых групп, но в основной группе снижение данного показателя было более значительно (соответственно, в 7,3 и 2,6 раза по сравнению с исходным уровнем).

Анализ динамики показателей цитокинового профиля плазмы на фоне лечения как в основной, так и в контрольной группе выявил положительные изменения (табл. 3). Так, в основной группе больных после курса лечения наблюдалась нормализация уровня ИЛ-1β и возрастание в 5 раз уровня РАИЛ ($p < 0,05$). Кроме того, после курса лечения статистически значимо снизился ФНО-α ($p < 0,05$). В контрольной группе больных после курса лечения также наблюдалось снижение ИЛ-1β в 3,4 раза ($p < 0,05$), не достигающее, однако, нормального уровня, и тенденция к возрастанию уровня РАИЛ. Кроме того, было отмечено некоторое снижение уровня ФНО-α ($p > 0,05$).

Влияние проведенного курса лечения в исследуемых группах на соотношение уровня ИЛ-1β к уровню РАИЛ плазмы представлено на рис. 2. Так в основной группе статистически значимое снижение ИЛ-1β/РАИЛ наблюдалось уже через 3 месяца, в то время как в контрольной группе статистически значимое снижение данного показателя наблюдалось только через 6 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время появились экспериментальные исследования и небольшое количество клинических работ, посвященных изучению так называемых плеотропных эффектов статинов. В экспериментальных работах для оценки влияния статинов на почечные структуры использовали культуру мезангиальных клеток. Так, ряд авторов в своих исследованиях продемонстрировали способность различных статинов ингибировать продукцию мезангиальными клетками моноцитарного

хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), межклеточных адгезивных молекул (ICAM), трансформирующего фактора роста – В (ТФР- В) [9–12]. Кроме того, была показана возможность симвастатина снижать продукцию ингибитора активатора плазминогена 1 (РАИ-1) эпителиальными клетками канальцев [13]. Исследования последних лет, проведенные на молекулярно-клеточном уровне, показали, что механизм действия статинов, ограничивающий внутриклеточный синтез холестерина, опосредуется сигнальными молекулами, запускающими процесс активации плазменных киназ, нуклеарный фактор каппа В (NF-κВ) и транскрипцию генов, ответственных за развитие реакций воспаления и склероза [14].

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. Проведенное 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-1β и статистически значимое снижение ФНО-α.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что включение симваста-

тина в комплексное лечение мезангиопролиферативного и мембранопротеративного 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.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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. *Нефрология и диализ* 2002; 3:148-170
2. Diamond JR, Karnovsky MJ. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney Int* 1987; 5: 671-678
3. Wasserman J, Santiago A, Rifici V. Interactions of low density lipoprotein with rat mesangial cells. *Kidney Int* 1989;5: 1168-1174
4. 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 Soc Nephrol* 2000; 11: 80-87
5. Неверов НИ, Иванов АА, Северина ЭС и др. Морфологические аспекты нефрогенной гиперлипидемии. *Тер арх* 1999;6: 33-37
6. Смирнов АВ, Сазонец ГИ, Демьянович ЕЮ, Ракитянская ИА. Участие гиперлипидемии в прогрессировании склеротических процессов при гломерулонефрите. Тез. докл. 3-й конф. Нефрологов Северо-Запада Р.- Новгород. 1991; 218
7. Смирнов АВ. Дислипидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме. *Нефрология* 1997; 2:7-12
8. 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
9. Ishikawa S, Kawasumi M, Saito T. Simvastatin inhibits the cellular signaling and proliferative action of arginine vasopressin in cultured rat glomerular mesangial cells. *Endocrinology* 1995; 136: 1954-1961
10. Ghosh PM, Mott GE, Ghosh- Choudhury N et al. Lovastatin induces apoptosis by inhibiting mitotic and post-mitotic events in cultured mesangial cells. *Biochim Biophys Acta* 1997;1359;13-24
11. 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 Soc Nephrol* 2000; 11; 80-87
12. Massy ZA, Kim Y, Guliario C et al. Low-density lipoprotein-induced expression of interleukin-6, a marker of human mesangial cell inflammation: Effects of oxidation and modulation by lovastatin. *Biochem Biophys Commun* 2000; 267; 536-540
13. Heusinger-Ribeiro J, Fischer B, Goppelt-Strube M. Differential effects of simvastatin on mesangial cells. *Kidney Int* 2004; 66; 187-195
14. Blanco-Colio LM, Tunon J, Martin-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int* 2003; 63; 12-23

Поступила в редакцию 14.04.2005 г.