© Коллектив авторов, 2000
УДК 615.15-008.83:616.611-002-036.12-07

Ф.А. Тугушева, О.В. Митрофанова, А.И. Куликова, И.М. Зубина, В.В. Козлов

ФОСФОЛИПИДНЫЙ СПЕКТР И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С СОХРАННОЙ ФУНЦИЕЙ ПОЧЕК. СООБЩЕНИЕ I

F.A. Tugusheva, O.V. Mitrofanova, A.I. Kulikova, I.M. Zubina, V.V. Kozlov

THE PHOSPHOLIPID SPECTRUM AND THE ANTIOXIDANT STATUS OF BLOOD IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH THE SAVED RENAL FUNCTION. COMMUNICATION I

Научно-исследовательский институт нефрологии и лаборатория урологии
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Содержание отдельных компонентов фосфолипидного (ФЛ) спектра, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и факторов антиоксидантной защиты определяли в крови 77 пациентов в доазотемической стадии хронического гломерулонефрита (ХГН). Заболевание проявляло себя изолированным мочевым синдромом или мочевым синдромом в сочетании с вторичной артериальной гипертензией. Проанализированы данные больных в стадии ремиссии и на фоне обострения, в частности, при развитии нефротического синдрома. Показано, что по мере прогрессирования ХГН в плазме крови накапливаются все фракции ФЛ, но в первую очередь метаболически инертный сфингомиелин и продукт деградации фосфатидилхолина (ФХ) под действием фосфолипазы A_2 — лизоФХ, а также первичные продукты ПОЛ (диеновые конъюгаты), однако уменьшается пул общих восстановленных тиолов. В мембранах эритроцитов происходит постепенное уменьшение содержания ФЛ, главным образом, внутренней части бислоя мембран (фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин) и увеличивается количество лизоФХ, относительное накопление которого сопоставимо с повышением содержания конечного метаболита ПОЛ — малонового диальдегида. Самые значительные изменения изученных показателей обнаружены в фазе обострения ХГН, особенно на фоне нефротического синдрома. Делается вывод о том, что выявленные метаболические нарушения на самых ранних этапах заболевания несколько опережают клинические проявления ХГН. Они приводят к дестабилизации клеточных мембран и являются одним из факторов неиммунных механизмов прогрессирования ХГН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, обострение, нефротический синдром, фосфолипиды, липопероксидация.

ABSTRACT

The levels of the phospholipid (PhL) compounds, lipoperoxidation (LP) products and the antioxidant factors in blood of 77 patients with chronic glomerulonephritis (CGN) without disturbances in renal function were studied. The disease manifested itself as an isolated urinary syndrome or as the urinary syndrome with the secondary arterial hypertension. We have analysed separately the data of patients in remission and with the acute attack of CGN and special attention was given to the data of patients with the nephrotic syndrome. It was shown that in the course of the CGN progression all the plasma PhL fractions (especially, the metabolically inactive sphingomyelin), the product of the phospholipase A_2 activity — lysophosphatidylcholine (lysoPhCh) as well as the primary LP products (diene conjugates) were accumulated in plasma. The decreased contents of the total reduced sulfhydryl groups in plasma were also noted. On the contrary, in erythrocytes the gradual exhaustion of PhL (especially, of the inner part of the membrane double layer — phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine) and accumulation of lysoPhCh took place. The relative contents of the latter was comparative to the relative level of the end product of LP — malone dialdehyde. The most considerable changes of the indices examined were revealed in the phase of exacerbation of CGN, especially against the background of the nephrotic syndrome. It is concluded that the revealed metabolic disturbances of the early stages of the CGN development appear somewhat earlier than the clinical manifestations of the disease. They lead to the cell membrane destabilization thus participating in the non-immune mechanisms of the CGN progression.

Key words: chronic glomerulonephritis, exacerbation of the disease, nephrotic syndrome, phospholipids, lipid peroxidation.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения обмена липидов у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) являются, с одной стороны, одними из наиболее типичных, а с другой стороны, одними из наиболее тяжелых метаболических нарушений, играющих важную роль в неиммунных механизмах прогрессирования данного заболевания. Основное внимание исследователей было привлечено к выявлению и типированию дислипопротеидемий, которые можно обнаружить уже на самых ранних этапах развития ХГН, но особенно на фоне развития нефротического синдрома (НС) [6, 7]. Тяжесть дислипопротеидемий нарастает по мере прогрессирования ХГН, причем дислипротеидемии наиболее выражены и наиболее тяжело протекают на этапе склерозирования почечной паренхимы. Нарушения липидного метаболизма достигают пика на фоне терминальной почечной недостаточности.

Следует учитывать, что в формировании структуры частиц липопротеидов участвует широкий спектр класса фосфолипидов (ФЛ), которые, кроме того, являются обязательным компонентом всех без исключения биомембран. Изменение нормальных пропорций между отдельными классами липопротеидных комплексов неизбежно приводит к перераспределению классов ФЛ, входящих в их состав. Нарушения липидного метаболизма при ХГН носят системный характер, и изменения физиологических взаимоотношений между отдельными фракциями ФЛ происходят и на клеточном уровне, приводя к структурно-функциональной несостоятельности мембран, в том числе и почечных клубочков, что находит подтверждение в ряде научных сообщений [3, 4].

Однако нарушения липидного метаболизма при ХГН имеют еще один аспект. Гипер- и дислипопротеидемии создают в организме благоприятные условия для ускоренного протекания реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) и/или истощения факторов антиоксидантной защиты (АОЗ), на что неоднократно указывалось в данных литературы и в наших более ранних исследованиях [5, 8, 11].

Целью настоящей работы было изучение содержания отдельных фракций ФЛ и факторов системы ПОЛ—АОЗ плазмы и эритроцитов крови больных с ХГН с сохранной функцией почек по мере прогрессирования основного заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследована кровь 77 больных с ХГН в доазотемической стадии заболевания. Морфологическая форма ХГН была верифицирована у 67 больных. У 41 из них имелся мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, у 18 — мембранозно-пролиферативный вариант ХГН, у 3 — мембранозный гломерулонефрит, у 4 — фокально-сегментарный гломерулосклероз и в одном случае отмечен гломерулонефрит с минимальными изменениями. ХГН манифестировал себя изолированным мочевым синдромом (ИМС) у 20 пациентов, а в 57 случаях, помимо изменений в моче, у больных выявлена вторичная артериальная гипертензия (ВАГ). Обследование проведено до начала патогенетической терапии.

Материалом для исследований служила венозная кровь, полученная в стандартных условиях (утром, натощак). Кровь стабилизировали гепарином, разделяли на плазму и эритроциты центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 мин, удаляли лейкоцитарную пленку, после чего красные кровяные клетки трижды отмывали охлажденным физиологическим раствором. Фракционный состав ФЛ и параметры системы ПОЛ—АОЗ определяли раздельно в плазме и эритроцитах.

Для определения отдельных классов ФЛ предварительно проводили экстракцию липидов по Фолчу с последующей двумерной микротонкослойной хроматографической разгонкой на силикагеле марки КСК по методу Васьковского [2]. Определяли общий (суммарный) уровень ФЛ плазмы (ОФЛпл.) и эритроцитов (ОФЛэр.), а также отдельные фракции ФЛ: лизофосфатидилхолин (лизоФХ), сфингомиелин (СФМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭА). Фракции лизоФХ, СФМ, ФХ и ФЭА выявляли как в плазме, так и в эритроцитах, а содержание ФС определяли только в красных кровяных клетках, так как в плазме крови он содержится в ничтожных количествах. Кроме того, в эритроцитах подсчитывали суммарное содержание (ФС+ФЭА)эр. и (ФХ+СФМ)эр. как основных компонентов внутреннего и наружного слоев мембраны эритроцитов, соответственно.

О состоянии липопероксидации судили по уровням диеновых конъюгатов плазмы (ДКпл.) и малонового диальдегида (МДА) плазмы и эритроцитов. Состояние системы АОЗ оценивали по содержанию токоферол-подобных компонентов (ТФ), общих и небелковых восстановленных сульфгидрильных групп (Т-SHгр. и NP-SHгр., соответственно). Уровни общего белка (ОБ) и общих липидов (ОЛ), а также антиоксидантные коэффициенты (АОК) служили в качестве вспомогательных параметров. Для изучения системы ПОЛ—АОЗ были использованы стандартные методики с минимальными модификациями, которые (а также и способ расчета величин АОК) подробно описаны нами ранее [9, 10].

Контрольная группа состояла из здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными ХГН.

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов описательной статистики и t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены результаты изучения общего содержания и спектра отдельных классов ФЛ в плазме и эритроцитах крови 77 больных с ХГН в доазотемической стадии заболевания.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 20 больных, у которых ХГН проявлял себя лишь ИМС. У остальных 57 больных мочевой синдром сочетался с ВАГ. Однако в пределах каждой из групп мы выделили по две подгруппы: пациенты в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии (подгруппы 1 и 3) и больные в стадии обострения (подгруппы 2 и 4). В качестве критериев обострения были приняты следующие параметры: а) нарастание протеинурии (2 г/сут и более); б) увеличение эритроцитурии в 10 раз и более по сравнению с длительно существующим стабильным уровнем; в) появление некорригируемой ВАГ; г) возникновение прогрессирующего НС.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, в плазме крови при всех клинических вариантах ХГН (кроме самого благоприятного варианта — ИМС в стадии полной ремиссии) отмечается повышение суммарного содержания ФЛ. Увеличение уровня ОФЛпл. происходит, в первую очередь, за счет повышения количества СФМ (в среднем, до 116–154% от нормальных величин, $p<0,02–0,001$) и лизоФХ (в среднем, от 145 до 171% от значений у доноров, $p<0,05–0,001$). Уровень ФХ остается в пределах колебаний нормальных значений у всех больных в стадии ремиссии и достоверно увеличивается у пациентов в стадии обострения как на фоне ИМС (в среднем, на 14%, $p<0,01$), так и при протекании заболевания на фоне ВАГ (в среднем, на 34%, $p<0,001$). Содержание ФЭАпл. во всех группах обследованных больных достоверно не отличалось от уровня этого ФЛ у здоровых людей.

В эритроцитах больных с ХГН направленность сдвигов в содержании ОФЛ и отдельных фракций ФЛ иная. При самом благоприятном течении заболевания (ИМС в стадии ремиссии) было отмечено незначительное повышение содержания ФХ (в среднем, на 13%, $p<0,001$), что неизбежно привело к достоверному увеличению суммарного уровня компонентов наружной части бислоя мембраны эритроцитов — (СФМ+ФХ) — также на 14% от значений у здоровых людей ($p<0,001$). В стадии обострения ИМС нарушения становятся гораздо более выраженными и многообразными. Так, при обострении, в среднем, на 13% ($p<0,001$) уменьшается суммарное содержание ОФЛэр. за счет фрак-

Таблица 1

Величины отдельных составляющих фосфолипидного (ФЛ) спектра крови больных с хроническим гломерулонефритом в доазотемической стадии по мере прогрессирования заболевания ($\bar{X}\pm m$)

Фракция ФЛ ($\times10^{-2}$ г/л)	Доноры, n=28	Больные с ИМС		Больные с ВАГ		Достоверность различий между данными	
		ремиссия, n=14	обострение, n=6	ремиссия, n=27	обострение, n=30		
		1	2	3	4	p_{1-2}	p_{3-4}
ОФЛпл.	208,3±3,6	223,1±10,1	244,5±13,5*	239,3±11,3*	289,3±12,6*	-	0,005
ЛизоФХпл.	11,2± 0,8	19,1±2,3*	16,2±2,6*	16,5±1,2*	18,5±1,2*	–	–
СФМпл.	39,1± 0,9	45,2±3,1*	51,5±7,3*	51,9±3,2*	60,1±3,4*	–	–
ФХпл.	145,3±2,7	149,3±6,9	165,9±8,2*	157,9±7,7	195,2±9,4*	–	0,004
ФЭАпл.	12,5±1,1	9,7±1,5	10,5±1,8	12,1±1,2	14,4±1,1	–	–
ОФЛэр.	255,1± 2,1	261,9±2,9	223,0±11,4	229,2±6,0*	211,6±3,3*	0,001	0,011
ЛизоФХэр.	3,83± 0,35	4,95±0,42	10,50±1,55*	5,35±0,49*	7,07±0,90	0,001	–
СФМэр.	65,3±1,9	69,5±3,4	62,7±3,5	66,6±2,5	59,3±1,9	–	0,024
ФСэр.	27,1±1,0	24,9±2,7	11,3±2,9*	15,3±1,4	15,9±1,1*	0,008	–
ФХэр.	77,4±0,9	87,6±2,0*	76,1±5,0	73,3±2,7	67,0±2,1*	0,019	–
ФЭАэр.	80,7±2,1	74,8±2,1	61,5±4,8*	67,1±1,9*	62,5±2,1*	0,007	–
(ФС± ФЭА)эр.	107,5±2,5	99,8±4,2	72,8±3,9*	82,3±2,0*	80,2±2,6*	0,001	–
(СФМ± ФХ)эр.	142,3±2,3	162,0±4,4*	149,3±8,7	145,5±4,8	135,4±3,5	–	–

Примечание. Здесь и в табл.2: * — данные статистически достоверно отличаются от данных доноров.

ций ФСэр. (до 42% от значений у доноров, p<0,001) и ФЭАэр. (до 76%, p<0,001), кроме того, снижается суммарное содержание фракций внутреннего бислоя мембраны эритроцитов — (ФС+ФЭА) — до 68% от нормальных значений, (p<0,001). Обострение ХГН на фоне ИМС характеризуется также более чем двукратным увеличением фракции лизоФХ в красных кровяных клетках (274%, p<0,001).

В доазотемической стадии ХГН на фоне ВАГ в эритроцитах как при полной клинико-лабораторной ремиссии, так и при обострении, уменьшено содержание ОФЛ (в среднем, до 90% и 83%, соответственно, p<0,001 в обоих случаях), ФСэр. (до 56% и 58%, p<0,001), ФЭАэр. (до 83% и 77%, p<0,001) и (ФС+ФЭА)эр. (в среднем, до 77% и 75%, p<0,001), в то время как уровень лизоФХ увеличивается до 140% (p<0,02) и 185% (p<0,002), соответственно. Кроме того, на фоне обострения ХГН отмечено достоверное уменьшение уровня СФМэр. (в среднем, до 91%, p<0,05) и ФХэр. (до 87%, p<0,001).

Достоверные различия между данными в группе больных с ИМС в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии и на фоне обострения найдены в отношении величин ОФЛэр. (p<0,001), ФСэр. (p<0,008), ФХэр. (p<0,019), ФЭАэр. (p<0,007), лизоФХэр. (p<0,001) и (ФС+ФЭА)эр. (p<0,001). У больных с ВАГ стадия обострения и ремиссии достоверно отличаются по уровням ОФЛпл. (p<0,005), ФХпл. (p<0,004), ОФЛэр. (p<0,011) и СФМэр. (p<0,024).

В табл. 2 представлены данные о состоянии параметров системы ПОЛ—АОЗ плазмы и эритроцитов крови больных с ХГН в доазотемической стадии заболевания.

Представленные в этой таблице данные свидетельствуют, что как у пациентов с ИМС, так и при ВАГ в стадии ремиссии отмечено только уменьшение суммарного пула восстановленных тиолов плазмы (до 68% и 59% от величин у здоровых людей, соответственно, p<0,001 в обоих случаях) и значительное увеличение содержания в эритроцитах конечного продукта ПОЛ — МДА (в среднем, до 166% и 174%, соответственно, p<0,001), что приводит к почти двукратному уменьшению величины АОКэр. (48% и 56% от нормы, соответственно, p<0,001). Кроме того, у пациентов с ВАГ найдено умеренное уменьшение содержания в плазме крови ТФ (до 87%, p<0,05). У больных с обострением

Таблица 2

Величины отдельных показателей системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) крови больных с хроническим гломерулонефритом в доазотемической стадии по мере прогрессирования заболевания ($\bar{X}$± m)

Факторы системы ПОЛ—АОЗ крови	Доноры,	Больные с ИМС		Больные с ВАГ		Достоверность различий между данными	
		ремиссия, n=14	обострение, n=6	ремиссия, n=27	обострение, n=30		
		1	2	3	4	p_{1-2}	p_{3-4}
ДКпл., ΔЕ/мл	1,91±0,07 (114)	0,76±0,14*	2,74±0,81*	1,58±0,21	2,65±0,30*	0,002	0,006
МДАпл., нмоль/мл	3,36±0,15 (97)	3,51±0,27	3,26±0,37	3,26±0,21	3,64±0,25	–	–
ТФпл., мкмоль/мл	0,259±0,008 (82)	0,229±0,020	0,258±0,020	0,225±0,012*	0,213±0,008*	–	–
Т-SHгр.пл., мкмоль/мл	0,772±0,023 (66)	0,527±0,030*	0,538±0,060*	0,453±0,029*	0,374±0,030*	–	–
ОБпл., г/л	65,68±1,37 (111)	64,87±2,50	51,22±5,35*	68,76±2,17	63,05±2,20	0,016	–
ОЛпл., г/л	4,54±0,13 (117)	3,95±0,26	4,47±0,40	4,44±0,26	5,92±0,45*	–	0,007
АОКпл.	1,070±0,052 (56)	1,165±0,110	0,917±0,160	0,962±0,081	0,637±0,065*	–	0,003
МДАэр., нмоль/мг ОЛ	22,92±1,24 (68)	37,98±2,96*	38,29±5,31*	39,81±3,67*	43,44±3,74*	–	–
ТФэр., мкмоль/мг ОЛ	2,15±0,13 (77)	1,82±0,11	2,27±0,44	2,03±0,11	2,26±0,17	–	–
Т-SHгр.эр., мкмоль/мл	2,24±0,09 (67)	1,85±0,16	1,88±0,23	2,23±0,14	2,35±0,16	–	–
NP-SHгр.эр., мкмоль/мл	0,156±0,005 (60)	0,146±0,010	0,123±0,020	0,157±0,009	0,134±0,010	–	–
ОБэр., г/л	36,21±1,01 (101)	37,69±1,53	29,65±3,19	39,41±1,09	32,99±1,79	0,019	0,004
ОЛэр., г/л	0,516±0,019 (89)	0,483±0,030	0,450±0,060	0,476±0,022	0,417±0,022*	–	–
АОКэр.	3,542±0,245 (53)	1,702±0,160*	1,755±0,290*	1,995±0,158*	1,778±0,138*	–	–

Примечание. В скобках указано число обследованных доноров.

ХГН, кроме указанных выше нарушений (уменьшение содержания T-SHгр.пл., накопление МДАэр. и уменьшение величины АОКэр.), развиваются дополнительные неблагоприятные сдвиги в системе ПОЛ—АОЗ. Так, на фоне обострения в плазме крови накапливаются первичные продукты ПОЛ — ДК (в подгруппе 2 — до 143% от нормальных величин, $p<0,02$ и в подгруппе 4 — до 139%, $p<0,001$), уменьшается содержание ОБпл. в группе пациентов с ИМС (до 78% от значений у доноров, $p<0,02$). Однако самые выраженные нарушения найдены в подгруппе 4. Именно у больных этой подгруппы отмечен самый низкий уровень ТФпл. (82% от нормальных величин, $p<0,002$) и T-SHгр.пл. (48%, $p<0,001$), отмечена гиперлипидемия (130%, $p<0,001$) и достоверное снижение величины АОКпл. до 59% от нормы ($p<0,001$). В то же время в эритроцитах этих пациентов на фоне истощения содержания ОЛэр. (81% от нормальных значений, $p<0,01$) отмечено самое значительное накопление МДАэр. (189%, $p<0,001$).

Достоверные различия между подгруппами больных с ИМС в стадии ремиссии и в стадии обострения найдены по величинам ДКпл., ОБпл. и ОБэр., а в группе с ВАГ — по содержанию ДКпл., ОЛпл., АОКпл. и ОБэр.

Учитывая, что крайней формой проявления обострения ХГН является развертывание картины НС, мы выделили из всей совокупности обследованных пациентов 20 больных, у которых на момент исследования была отмечена классическая картина НС. Результаты, полученные в этой группе пациентов, мы сравнили с данными всей совокупности больных, находившихся на момент обследования в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии (табл. 3).

Как видно из приведенных в табл. 3 результатов, даже в стадии ремиссии заболевания имеются выраженные нарушения ФЛ спектра как плазмы, так и эритроцитов. Эти совокупные данные практически ничем не отличаются от тех, что были проанализированы нами отдельно для группы с ИМС и с ВАГ. Так, в плазме увеличено количество ОФЛ (112%, $p<0,02$) в первую очередь за счет увеличения содержания СФМпл. (127%,$p<0,001$) и лизоФХпл. (155%, $p<0,001$). В эритроцитах, наоборот, отмечено уменьшение содержания ОФЛэр. ($p<0,02$) за счет истощения фракций ФСэр. (69%, $p<0,001$) и ФЭАэр. (86%, $p<0,001$). Суммарное содержание фракций ФС и ФЭА эритроцитов, соответственно, снижено до 82% ($p<0,001$). Эти изменения сопровождаются накоплением лизоФХэр. (136%, $p<0,01$).

У пациентов с НС достоверно не отличается от нормальных значений только содержание

Таблица 3

Величины отдельных составляющих фосфолипидного спектра и факторов системы ПОЛ—АОЗ плазмы и эритроцитов крови больных с ХГН в доазотемической стадии заболевания на фоне НС и в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии ($\bar{X}\pm m$)

Показатель	Больные с ХГН (доазотемическая стадия)		Достоверность различий между данными
	на фоне НС	ремиссия	
	1	2	p_{1-2}
Показатели фосфолипидного спектра плазмы и эритроцитов крови			
ОФЛпл.	308,9±13,8 * (20)	233,8±8,21* (41)	0,001
ЛизоФХпл.	20,14±1,44 * (20)	17,36±1,12 * (41)	–
СФМпл.	70,04±3,44 * (20)	49,65±2,41 * (41)	0,001
ФХпл.	203,5±10,6 * (20)	154,9±5,57 (41)	0,001
ФЭАпл.	15,65±1,27 (20)	11,27±0,92 (41)	0,008
ОФЛэр.	208,4±4,19 * (20)	240,4±4,74 * (41)	0,001
ЛизоФХэр.	6,76±1,16 * (20)	5,22±0,35 * (41)	–
СФМэр.	59,20±1,77 * (20)	67,58±2,03 (41)	0,010
ФСэр.	16,22±1,50 * (20)	18,58±1,45 * (41)	–
ФХэр.	66,09±2,75 * (20)	78,16±2,19 (41)	0,002
ФЭАэр.	60,24±2,07 * (20)	69,71±1,55 * (41)	0,001
(ФС± ФЭА)эр.	76,56±2,48 * (20)	88,30±2,32 * (41)	0,003
(ФХ± СФМ)эр.	131,2±3,44 * (20)	151,2±3,68 (41)	0,001
Показатели системы ПОЛ—АОЗ плазмы и эритроцитов крови			
ДКпл.	2,51±0,43* (19)	1,30±0,16 * (41)	0,002
МДАпл.	3,37± 0,32 (20)	3,34±0,17 (40)	–
ТФпл.	0,205±0,007* (20)	0,226±0,010* (41)	–
T-SHгр.пл.	0,309±0,035* (20)	0,479±0,022* (41)	0,001
ОБпл.	59,22±3,02 (20)	67,43±1,67 (41)	0,012
ОЛпл.	6,41±0,47* (20)	4,27±0,19 (41)	0,001
АОКпл.	0,620±0,065* (19)	1,028±0,067 (40)	0,001
МДАэр.	42,29±4,93* (20)	39,19±2,59* (41)	–
ТФэр.	2,19±0,22 (20)	1,96±0,08 (41)	–
T-SHгр.эр.	2,39±0,27 (20)	2,10±0,11 (41)	–
NP-SHгр.эр.	0,146±0,011 (20)	0,154±0,006 (41)	–
ОБэр.	31,66±2,14 (19)	38,82±0,89 (41)	0,001
ОЛэр.	0,461±0,047 (20)	0,478±0,018 (41)	–
АОКэр.	2,062±0,024* (20)	1,895±0,119* (41)	–

* Данные статистически достоверно отличаются от данных доноров; в скобках указано число опытов.

ФЭАпл. В отношении остальных фракций ФЛ сохраняются уже отмеченные нами закономерности (накопление ФЛ в плазме и истощение их в эритроцитах), однако, степень выраженности их максимальна. Так, в плазме уровень ОФЛпл. составляет 148% от значений у доноров, лизоФЛпл. — 179%, СФМпл. — 179%, а ФХпл. — 139% ($p<0,001$ во всех случаях). Уменьшение относительного содержания фракций ФЛ в красных кровяных клетках соответствует следующим величинам: ОФЛэр. — 82% ($p<0,001$), СФМэр. — 91% ($p<0,05$), ФСэр. — 60% ($p<0,001$), ФХэр. — 85% ($p<0,001$), ФЭАэр. — 74% ($p<0,001$), (ФС+ФЭА)эр. — 71% ($p<0,001$), (ФХ+СФМ)эр. — 92% ($p<0,01$) и только в отношении уровня продукта деградации ФХ — лизоФХ — найдено почти двукратное накопление (176% от нормы, $p<0,01$).

Нарушения в системе ПОЛ—АОЗ у больных в стадии ремиссии незначительны: к ним относятся только умеренное снижение уровня ТФпл. (86%, $p<0,02$) и T-SHгр.пл. (62%, $p<0,001$), а также накопление МДАэр. (171%, $p<0,001$), что приводит к снижению величины АОКэр. (53%, $p<0,001$). На фоне развития картины НС изменения в плазме крови более значительны. Гиперлипидемия (141%, $p<0,001$) сопровождается увеличением уровня ДКпл. (131%, $p<0,02$), при этом отмечено снижение содержания ТФпл. (79%, $p<0,002$) и, особенно выраженное, T-SHгр.пл. (40%, $p<0,001$), что приводит к значительному уменьшению величины АОКпл. (58%, $p<0,001$). В то же время показатели эритроцитов у больных с НС мало чем отличаются от результатов у пациентов в стадии ремиссии.

В конечном итоге достоверные различия между данными у больных с НС и в стадии полной ремиссии отмечены в отношении большей части изученных параметров: ОФЛпл. ($p<0,001$), СФМпл. ($p<0,001$), ФХпл. ($p<0,001$), ФЭАпл. ($p<0,008$), ОФЛэр. ($p<0,001$), СФМэр. ($p<0,01$), ФХэр. ($p<0,002$), ФЭАэр. ($p<0,001$), (ФС+ФЭА)эр. ($p<0,003$), (ФХ+СФМ)эр. ($p<0,001$), ДКпл. ($p<0,002$), T-SHгр.пл. ($p<0,001$), ОБпл. ($p<0,012$), ОЛпл. ($p<0,001$), АОКпл. ($p<0,001$), ОБэр. ($p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании основное внимание мы уделили самым начальным этапам развития ХГН. Однако даже при благоприятном и малосимптомном варианте раннего течения ХГН — ИМС в стадии ремиссии — наблюдаются нарушения как в ФЛ-спектре, так и в системе ПОЛ—АОЗ. В плазме увеличивается содержание самой инертной в метаболическом отношении фракции ФЛ — СФМпл. [12], в среднем на треть уменьшается пул общих восстановленных тиолов и наблюдается значительное накопление продуктов деградации ФЛ, в частности, лизоФХ, а в эритроцитах увеличивается уровень основной фракции наружной части липидного бислоя мембраны — ФХэр., что можно расценивать как компенсаторный ответ на деструктивные процессы, протекающие в клетках (в частности, окислительные, доказательством чему служит накопление конечного продукта ПОЛ — МДАэр.). Таким образом, сдвиги на метаболическом уровне несколько опережают клинико-лабораторные проявления ХГН на самых ранних этапах развития болезни.

Однако по мере прогрессирования заболевания (т. е. при появлении признаков обострения на фоне ИМС, при развитии ВАГ и на стадии обострения у пациентов с ВАГ) нарушения охватывают все большее число показателей обеих систем и становятся очевидными основные тенденции этих нарушений.

Так, в отношении ФЛ-спектра направленность такова: постепенное увеличение в плазме содержания ОФЛпл. за счет увеличения содержания всех фракций ФЛ (СФМ, ФХ, ФЭА). Только уровень лизоФХпл. остается монотонно повышенным на всех этапах развития ХГН. В то же время в эритроцитах происходит постепенное истощение ФЛ-компонентов. Преимущественно это относится к ФЛ внутренней части липидного бислоя мембраны (ФСэр. и ФЭАэр.), однако в фазе обострения у больных с ВАГ происходит достоверное уменьшение и составляющих наружной части мембран (ФХэр. и СФМэр.). О деструктивных тенденциях в клетках говорит также и значительное накопление лизоФХэр. и почти двукратное увеличение в них содержания МДАэр., что в конечном итоге приводит к достоверному истощению суммарного содержания всех липидных компонентов у пациентов в подгруппе 4. Уменьшение уровня ОЛэр. свидетельствует об окончательном срыве компенсаторно-приспособительных механизмов в эритроцитах [1].

О дисбалансе в системе ПОЛ—АОЗ крови больных с ХГН с сохранной функцией почек (кроме упомянутых выше накопления МДАэр. и истощения фракции ОЛэр.) говорят также и нарастающее во времени уменьшение общего пула восстановленных тиолов плазмы, и значительное накопление ДКпл. в фазе обострения ХГН, как в группе с ИМС, так и в группе с ВАГ.

Самые выраженные нарушения в обеих системах выявлены у больных, у которых обострение ХГН проявилось в виде НС. При НС все вышеперечисленные тенденции проявляют себя наиболее ярко и четко. Совершенно очевидно,

что как в стадии ремиссии, так и на фоне НС наиболее лабильным был спектр ФЛ крови. В системе ПОЛ—АОЗ наиболее чувствительным звеном оказались параметры плазмы, в то время как показатели эритроцитов (за исключением уровня МДА) находятся под жестким контролем гомеостатических систем и более инертны по сравнению с системой составляющих ФЛ-спектра.

Содержание МДАэр. монотонно увеличено у всех пациентов и по относительным величинам сопоставимо с уровнем накопления в клетках лизоФХ. Следовательно, активация фосфолипазы A_2 опережает все иные проявления метаболических нарушений, что приводит к начальному повреждению ФЛ бислоя мембран клеток и облегчает липопероксидацию на самых ранних этапах развития ХГН. Вполне вероятно, что фосфолипазная реакция запускает также механизмы нарушений и в плазме, свидетельством чему служит более чем полуторакратное увеличение содержания лизоФХпл. у всех без исключения пациентов и изменения спектра ФЛ плазмы в сторону преобладания метаболически инертной фракции СФМ, которая наименее подвержена действию этого фермента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На самых ранних этапах развития ХГН происходят изменения фракционного состава ФЛ как плазмы, так и эритроцитов, которые наиболее выражены при развитии у больных НС. В плазме крови происходит увеличение всех фракций ФЛ, но в первую очередь — наиболее метаболически инертного СФМ и продуктов деградации ФЛ (лизоФХ). В эритроцитах, наоборот, имеет место истощение ФЛ-состава, в первую очередь, фракций внутреннего слоя мембран клеток.

В системе показателей ПОЛ—АОЗ наиболее лабильными оказались факторы плазмы, в то время как параметры эритроцитов находятся под жестким контролем компенсаторно-приспособительных механизмов. Однако значительное увеличение в клетках конечного продукта ПОЛ — МДА свидетельствует об участии реакций липопероксидации в дестабилизации мембранных клеточных структур.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гринштейн Ю.И., Терещенко В.П., Терещенко Ю.А., Романова В.Я. Нарушения обмена липидов и морфофункциональная нестабильность мембран эритроцитов у больных с терминальной почечной недостаточностью // Тер. арх.—1990.—Т. 62, № 6.—С. 84–88.

2. Кейтс М. Техника липидологии: Пер. с англ.—М.:Мир, 1975.—312 с.

3. Куликова А.И., Митрофанова О.В., Козлов В.В., Барановская С.В. Изменение фракционного состава фосфолипидов эритроцитов и плазмы крови у больных с хроническим гломерулонефритом // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 37–41.

4. Куликова А.И., Митрофанова О.В., Козлов В.В. Изучение структурной организации фосфолипидов крови больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 4.—С. 43–49.

5. Куликова А.И., Тугушева Ф.А., Зубина И.М. и др. Взаимосвязь параметров липопероксидации и антиоксидантного статуса крови с уровнем триглицеридов сыворотки больных с заболеваниями почек // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.—С. 71–75.

6. Смирнов А.В. Дислипопротеидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме // Нефрология.—1997.—Т. 2, № 3.—С. 7–12.

7. Смирнов А.В. Нефротическая дислипопротеидемия // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.—С. 20–29.

8. Смирнов А.В., Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Козлов В.В. Взаимосвязь показателей, характеризующих липидный метаболизм, с про- и антиоксидантными факторами крови больных на гемодиализе. Сообщение I // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 2.—С. 41–46.

9. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных с нефротическим синдромом // Нефротический синдром / С.И.Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 100–115.

10. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Особенности перекисного окисления липидов крови больных хроническим гломерулонефритом в стадии нарушения функции почек на фоне нефротического синдрома // Вопр. мед. химии.—1993.— N 3.—С. 18–21.

11. Тугушева Ф.А., Смирнов В.В., Зубина И.М. Взаимосвязь показателей, характеризующих липидный метаболизм, с про- и антиоксидантными факторами крови больных на гемодиализе. Сообщение II // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 2.—С. 47–51.

12. Юданова Л.С., Яковлева Е.В., Захарова Н.Б., Чернеева И.И. Роль нарушений структурно-функциональных свойств мембран и энергообмена эритроцитов в прогрессировании анемии у больных с терминальной почечной недостаточностью // Тер. арх.— 1992.—Т. 64, № 6.—С. 63–66.

Поступила в редакцию 12.12.99 г.