

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.613-002-036.12-074-019 (571.12)

С.А.Осколков, В.А.Жмуров, А.А.Мельников, Е.В.Сазонова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ДАННЫХ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГЕ И СЕВЕРЕ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

S.A.Oskolkov, V.A.Zhmurov, A.A.Melnikov, E.V.Sazonova

A COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL DATA IN CHRONIC PYELONEPHRITIS PATIENTS LIVING IN THE SOUTH AND NORTH OF THE TYUMEN OBLAST

Кафедра пропедевтической и факультетской терапии Тюменской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено обследование 246 больных с хроническим пиелонефритом (ХрПН), из них 126 жителей юга Тюменской области и 120 жителей Приполярья. Целью исследования стало изучение особенностей клинического течения, а также вопросов патогенеза пиелонефрита на мембранно-клеточном уровне, у лиц, проживающих в различных климато-географических регионах Тюменской области.

Для исследования пациентов использовали клинические, лабораторные, инструментальные и специальные биохимические методы диагностики. Последние включали в себя: исследование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксиданта альфа-токоферола, важнейших фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов.

В результате исследования удалось выявить, что у больных с ХрПН, проживающих в различных климато-географических регионах Тюменской области, происходят изменения структурной организации клеточных мембран эритроцитов, характеризующиеся накоплением в мембране продуктов ПОЛ, продуктов деградации фосфолипидов, холестерина (ХЛ), особенно его эфирозвязанных форм, на фоне дефицита содержания альфа-токоферола. Указанные изменения в мембранах эритроцитов наиболее выражены у больных с ХрПН жителей Приполярья.

У больных с ХрПН — жителей севера Тюменской области — выявлены особенности клинического течения заболевания, характеризующиеся наибольшей частотой проявления таких синдромов, как болевой, мочевого, артериальной гипертензии. У данной категории больных чаще возникают обострения заболеваний, чем у «южан», что нередко приводит к нарушению как функции почек, так их морфологической структуры.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защитная система, мембраны эритроцитов.

ABSTRACT

The aim of the investigation was to study particularities of the clinical course and questions of pyelonephritis pathogenesis at the molecular level in residents of the Tyumen oblast regions with different climate and geographic conditions. Under examination there were 246 patients with chronic pyelonephritis, 126 of them were residents of the southern areas of the Tyumen oblast and 120 lived in pre-Polar regions. Clinical, laboratory and special biochemical methods were used. The special biochemical methods included: investigation of the lipid peroxidation and alpha-tocopherol antioxidant processes, essential fractions of phospholipids and cholesterol in erythrocyte membranes.

It was found that in patients with chronic pyelonephritis living in the Tyumen oblast regions with different climate and geography there occurred changes in structural organization of the erythrocyte cell membranes characterized by accumulation of lipid peroxidation products, phospholipid degradation products, cholesterol, especially its esterified forms, against the background of a deficit of the alpha-tocopherol content. The changes in the erythrocyte membranes were most pronounced in chronic pyelonephritis patients living in the pre-Polar regions.

The specific clinical course of the disease noted in chronic pyelonephritis patients living in the North of the Tyumen oblast was characterized by most frequent manifestations of the pain and urinary syndromes, and arterial hypertension. These patients had exacerbation of the disease more often than patients living in the southern regions and it often led to lesions of both the morphological structure of the kidneys and their functions.

Key words: chronic pyelonephritis, lipid peroxidation, antioxidant defense system, membrane erythrocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический пиелонефрит (ХрПН) остается актуальной проблемой как в нефрологии, так и в общей патологии [5, 19]. Связано это, прежде всего с тем, что данное заболевание чаще встречается среди женщин молодого трудоспособного возраста. Несмотря на хорошую освещенность в отечественной и зарубежной литературе [1, 8, 14, 18, 21, 22] ряда вопросов, касающихся развития данного заболевания, остаются до конца не изученными механизмы прогрессирования хронического пиелонефрита, приводящие к формированию хронической почечной недостаточности и инвалидизации ранее трудоспособного населения.

В настоящее время в патогенезе пиелонефрита большое значение придается мембранно-патологическим процессам, в частности: процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ), избыточной активности эндогенных фосфолипидов, дефициту антиоксидантов, которые реализуют свое патологическое действие в очаге воспаления. Данные вопросы освещены в работах [2, 3, 11–13, 20].

Несмотря на широкий спектр выявленных патологических факторов при развитии пиелонефрита, некоторые вопросы, касающиеся конкретных механизмов мембранно-дестабилизации, приводящих к прогрессированию данного заболевания, недостаточно хорошо изучены и требуют дальнейшего изучения. В литературе недостаточно данных, касающихся изучения особенностей клинического течения, а также механизмов развития и прогрессирования хронического пиелонефрита у жителей Приполярья, приезжающих из различных климатических регионов страны. Известно, что в условиях Приполярья при длительном воздействии экстремальных факторов происходит срыв компенсаторно-приспособительных механизмов у человека, а это, в свою очередь, приводит к возникновению заболевания или его манифестации. Теоретическая основа данной проблемы изложена в трудах [4, 7, 10]. Поэтому целью нашего исследования стало более углубленное изучение особенностей клинического течения, а также вопросов патогенеза пиелонефрита на мембранно-клеточном уровне у лиц, проживающих как на юге, так и в условиях северных широт Тюменской области, которое может отчасти дать ответы на некоторые вопросы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего нами обследованы 246 больных с хроническим пиелонефритом, из них 126 жителей юга Тюменской области и 120 жителей Приполярья, в возрасте от 18 до 55 лет. Среди обследо-

ванных 174 (70,73%) женщины и 72 (29,27%) мужчины.

Первичный пиелонефрит был выявлен у 100 больных (48 «южан» и 52 «северян»), вторичный пиелонефрит — у 146 больных (78 «южан» и 68 «северян»). Вторичный ХрПН, обусловленный нефролитиазом, был выявлен у 76 больных (31 «южан» и 45 «северян»), вторичный ХрПН, обусловленный различными врожденными аномалиями (поликистоз почек, нефроптоз II–III степени, удвоение почек и мочеточников, подковообразная почка), был выявлен у 70 больных (47 «южан» и 23 «северян»).

Все пациенты проходили обследование и лечение в нефрологических стационарах Тюменской областной клинической больницы и многопрофильной муниципальной городской больницы г. Новый Уренгой. Диагноз хронического пиелонефрита был верифицирован в соответствии с классификацией, разработанной А.Я.Пытелем (1977 г.), с использованием методов клинической, лабораторной, инструментальной (рентгенологической, ультразвуковой, радиоизотопной) диагностики.

В качестве групп сравнения обследованы 60 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола, из них 30 человек, постоянно проживающих в г. Тюмени, и 30 человек, постоянно проживающих в г. Новый Уренгой.

В качестве специальных биохимических методов исследования использовали следующие:

1) определение содержания продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов: первичных — диеновых конъюгатов (ДК) по методу [16], промежуточных — малонового диальдегида (МДА) по методу [17], конечных — шиффовых оснований (ШО) по методу [9];

2) исследование уровня основного естественного жирорастворимого антиоксиданта альфа-токоферола в мембранах эритроцитов по методу [15];

3) определение содержания основных фракций фосфолипидов (ФЛ): лизофосфатидилхолина (ЛФХ), фосфатидилсерина (ФС), сфингомиелина (СМ), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидных кислот (ФК) и холестерина (ХЛ) в мембранах эритроцитов методом тонкослойной хроматографии по методу [6, 19].

Статистическую обработку данных производили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Фишера—Стьюдента. За достоверность различий принимали значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя анамнестические данные у больных с ХрПН, нам удалось выявить, что как

на юге, так и на севере Тюменской области (18,42% и 38,71%, соответственно) женщины перенесли во время беременности нефропатию. У значительной части больных как на юге, так и на севере Тюменской области отмечалась неблагоприятная наследственность по заболеваниям почек и артериальной гипертензии (23,32% и 40,89%, соответственно). Развитию ХрПН часто предшествовали переохлаждения (на юге — у 29,17% и на севере — у 62,67%), а также острые респираторно-вирусные инфекции (у 6,45% — на юге и 14,67% — на севере). У подавляющего большинства больных с ХрПН частота обострений заболевания составляет 2 раза и более в год и отмечалась у 70,97% «южан» и 84,44% «северян».

Таким образом у больных с ХрПН жителей севера Тюменской области чаще выявлялись в анамнезе такие неблагоприятные факторы, как перенесенная во время беременности у женщин нефропатия, отягощенная наследственность по заболеваниям почек и артериальной гипертензии. В условиях Приполярья у больных с ХрПН чаще отмечались обострения заболевания и зачастую причинами возникновения заболевания являлись переохлаждения и ОРВИ.

Результаты исследования частоты встречаемости клинических симптомов ХрПН в период обострения заболевания представлены в табл. 1. Как следует из табл. 1, у больных с ХрПН жителей Приполярья, в отличие от пациентов с ХрПН жителей юга Тюменской области в периоде обострения чаще выявлялись такие симптомы, как боли в поясничной области, головная боль, отечность в области перiorбитальной клетчатки, кардиалгия, бледность кожных покровов, приглушенность тонов, систолический шум на верхушке, акцент II тона на аорте.

Частым симптомом у больных с ХрПН на севере Тюменской области являлась артериальная гипертензия (51,11%). У подавляющего большинства больных она имела черты «классической почечной», повышение преимущественно диастолического АД. У больных с ХрПН, проживающих в условиях Приполярья, в отличие от «южан», также чаще встречались такие симптомы, как метаболические нарушения в миокарде, по данным ЭКГ, изменение сосудов глазного дна в виде почечной ангиоретинопатии, болезненность при пальпации почек.

Чаще у больных с ХрПН «северян», нежели «южан», встречались изменения со стороны общего анализа крови в виде: гипохромной анемии, лейкоцитоза, увеличенного СОЭ, а также изменения со стороны общего анализа мочи: в виде лейкоцитурии, которая чаще была значительной, микрогематурии, умеренной протеинурии. При бактериологическом исследовании

мочи общее микробное число (ОМЧ) от 50 до 100 тыс. микробных тел определялось на юге у 18,52% больных, на севере — у 25,83%, ОМЧ от 100 тыс. микробных тел и более на юге — у 3,7%, на севере — у 9,17% больных в периоде обострения заболевания.

У больных с ХрПН жителей Приполярья из выделенной микрофлоры преобладали: кишечная палочка (40%), гемолитический стрептококк (20%) и золотистый стафилококк (20%).

У подавляющего большинства больных с ХрПН как на юге, так и на севере Тюменской области, функциональное состояние почек в значительной степени не страдало. Однако у «северян» чаще, чем у «южан», было отмечено нарушение функционального состояния почек

Таблица 1

Частота клинических симптомов у больных с хроническим пиелонефритом (ХрПн), проживающих на юге и севере Тюменской области (%)

Клинические симптомы	Больные с ХрПН жители юга Тюменской области	Больные с ХрПН жители Приполярья
Боли в поясничной области	69,17	81,08
Головная боль	31,08	42,50
Учащенное мочеиспускание	27,03	21,67
Отечность в области перiorбитальной клетчатки	27,03	33,33
Кардиалгия	8,11	23,33
Бледность кожных покровов	32,43	37,50
Приглушенность сердечных тонов	40,54	43,33
Тахикардия	13,86	10,0
Систолический шум на верхушке сердца	4,05	12,50
Акцент второго тона на аорте	4,05	19,17
Артериальная гипертензия	35,0	51,11
Метаболические нарушения в миокарде по ЭКГ	13,51	20,00
Анемия	3,57	16,00
Лейкоцитоз	5,56	17,78
Микрогематурия	32,43	39,17
Лейкоцитурия:		
незначительная	56,76	73,33
значительная (лейкоциты покрывают все поле зрения)	10,81	25,50
Протеинурия от следов до 0,5 г/л	32,43	72,50
Бактериурия:		
ОМЧ от 50 до 100 тыс. в 1 мл	18,52	25,83
ОМЧ от 100 тыс. и более в 1 мл	3,7	9,17
Нарушение функционального состояния почек с признаками ХПН I-II ст.	9,68	34,33

с признаками ХПН I-II ст. по классификации Н.А.Лопаткина, И.Н.Кучинского (1973).

У 62,2% больных на севере, по данным рентгено-урологического исследования, отмечались признаки деформации чашечно-лоханочной системы в виде сглаженности форниксов, огрубления их структуры и рубцовых изменений.

Таким образом, анализ клинических данных у больных с ХрПН убедительно показывает, что в условиях Приполярья течение хронического пиелонефрита имеет характерные особенности, чем на юге Тюменской области. Данные особенности характеризуются наибольшей частотой проявления тех или иных симптомов заболевания, а также степенью выраженности нарушения структурно-функционального состояния почек.

Нами также проведены исследования процессов липопероксидации мембран эритроцитов у больных с ХрПН, проживающих на юге и севере Тюменской области. Результаты исследования процессов ПОЛ, антиоксидантной активности в мембранах эритроцитов у больных с различными формами ХрПН, проживающих на юге Тюменской области, представлены в табл. 2. Как следует из табл. 2, у больных с первичным ХрПН «южан» в периоде обострения заболевания происходит достоверное повышение в мембранах эритроцитов уровня содержания ДК ($p<0,001$), МДА ($p<0,001$), ШО ($p<0,001$) на фоне угнетения антиоксиданта — альфа-токоферола ($p<0,001$) по сравнению с контролем. К периоду ремиссии заболевания отмечается не-

значительное снижение показателей ПОЛ на фоне увеличения содержания в мембранах эритроцитов альфа-токоферола. У больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза «южан» в периоде обострения заболевания происходит также существенная активация процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов на фоне значительного снижения антиоксиданта — альфа-токоферола, что и у больных с первичным ХрПН. Однако в данной группе более значительно повышается содержание ДК ($p<0,001$) и особенно ШО ($p<0,001$) по сравнению с группой больных с первичным ХрПН. Данное обстоятельство свидетельствует о наибольшей степени выраженности процессов шиффообразования, на что указывает снижение коэффициента ДК/ШО. В периоде ремиссии заболевания отмечается снижение содержания продуктов ПОЛ, особенно МДА и ШО на фоне намечающейся тенденции к повышению содержания альфа-токоферола. При этом коэффициент ДК/ШО возрастает.

Что касается больных со вторичным ХрПН на фоне аномалий почек «южан», то в периоде обострения заболевания выявляются аналогичные изменения показателей ПОЛ в мембранах эритроцитов, что и у больных предыдущих групп. Однако в отличие от больных с первичным ХрПН в данной выборке значительно выше интенсивность процессов шиффообразования, о чем свидетельствует снижение коэффициента ДК/ШО. Указанные изменения также протекают на фоне низкой антиоксидантной активности. К периоду ремиссии у данных пациентов ин-

Таблица 2

Содержание продуктов ПОЛ и альфа-токоферола в мембранах эритроцитов у больных с хроническим пиелонефритом, проживающих на юге Тюменской области ($\bar{X} \pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые лица	Больные с первичным пиелонефритом		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне нефролитиаза		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне аномалий почек	
		Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии
ДК, нмоль/мл	15,03±0,88	33,01±4,83	31,29±5,01	40,30±8,37	38,91±6,89	36,48±2,76	32,47±4,08
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
МДА, нмоль/мл	35,96±1,71	47,43±3,51	45,05±6,23	49,99±12,07	26,92±8,85	46,15±4,56	38,14±7,26
p		<0,001	<0,05	<0,05	>0,05	<0,01	>0,1
ШО, усл. ед./мл	54,57±5,55	120,71±18,69	115,0±6,23	182,14±42,31	115,0±32,90	158,0±21,17	125,0±26,63
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
Альфа-токоферол, мкмоль/л	4,87±0,35	2,77±0,43	4,61±0,61	2,83±0,57	3,25±0,66	2,76±0,42	3,28±0,74
p		<0,001	>0,1	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05
Коэффициент ДК/ШО	0,27	0,27	0,27	0,22	0,34	0,23	0,24

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: p — достоверность различий между показателями у здоровых лиц и больных с хроническим пиелонефритом.

тенсивность процессов ПОЛ несколько снижается, хотя нормативных значений контрольной группы не достигает. Уровень альфа-токоферола достоверно повышается ($p<0,05$).

Таким образом, у больных с ХрПН жителей юга Тюменской области в периоде обострения заболевания наблюдается активация процессов ПОЛ на фоне выраженного дефицита антиоксиданта — альфа-токоферола. Отличительной особенностью в периоде обострения заболевания является наибольшая активность процессов шиффообразования в мембранах эритроцитов, особенно в группах больных со вторичным пиелонефритом, что можно расценивать как компенсаторную реакцию, направленную в условиях окислительного процесса на утилизацию первичных продуктов ПОЛ. К периоду ремиссии интенсивность ПОЛ снижается во всех группах больных, а уровень альфа-токоферола несколько нарастает.

Результаты исследования процессов ПОЛ и антиоксидантной активности в мембранах эритроцитов у больных с различными формами ХрПН, проживающих в условиях Приполярья, представлены в табл. 3. Как видно из табл. 3, у больных с первичным ХрПН «северян» в периоде обострения заболевания в мембранах эритроцитов отмечается статистически достоверное повышение содержания ДК в 1,8 раза по сравнению с контролем на фоне уменьшения содержания альфа-токоферола ($p<0,01$). К периоду ремиссии заболевания содержание продуктов ПОЛ уменьшается и статистически достоверные различия с нормативными показателями не сохраняются, особенно в содержании ДК и МДА. Уровень альфа-токоферола увеличивает-

ся ($p<0,01$), однако нормативных значений не достигает.

При сравнительном анализе показателей липопероксидации и антиоксидантной активности у больных с первичным ХрПН, проживающих в различных климато-географических регионах, наблюдаются в периоде обострения заболевания отличительные особенности, характеризующиеся высоким уровнем содержания в мембранах эритроцитов показателей ПОЛ, особенно ДК и МДА, и более низким уровнем содержания альфа-токоферола в группе «северян», нежели «южан». В периоде ремиссии заболевания у пациентов с первичным ХрПН «северян» существенное различие отмечается в содержании альфа-токоферола, уровень которого значительно ниже по сравнению с группой «южан» ($3,05\pm0,33$ и $4,61\pm0,61$, соответственно). У больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза жителей Приполярья в периоде обострения отмечаются аналогичные изменения в мембранах эритроцитов, что и у пациентов с первичным ХрПН. Однако у больных с вторичным ХрПН отмечается наибольшая интенсивность реакции шиффообразования. В периоде ремиссии заболевания в данной группе активность ПОЛ уменьшается и значительно возрастает уровень альфа-токоферола ($p<0,05$).

При сравнении показателей процессов ПОЛ и уровня альфа-токоферола у больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза, проживающих в условиях Приполярья, с аналогичными показателями у пациентов жителей юга Тюменской области можно отметить, что у «северян» в периоде обострения заболевания в мембранах эритроцитов выше содержание МДА в 1,4 раза,

Таблица 3

Содержание продуктов ПОЛ и альфа-токоферола в мембранах эритроцитов у больных с хроническим пиелонефритом, проживающих в условиях Приполярья ($\bar{X}\pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые лица	Больные с первичным пиелонефритом		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне нефролитиаза		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне аномалий почек	
		Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии
ДК, нмоль/мл	$22,39\pm1,73$	$40,54\pm6,06$	$23,27\pm1,37$	$32,88\pm4,51$	$27,09\pm2,04$	$32,36\pm2,47$	$28,78\pm2,46$
p		$<0,01$	$>0,1$	$<0,05$	$>0,1$	$<0,05$	$>0,05$
МДА, нмоль/мл	$44,57\pm3,38$	$60,11\pm6,88$	$42,05\pm2,99$	$62,79\pm5,61$	$44,72\pm4,68$	$69,59\pm8,19$	$53,25\pm6,75$
p		$<0,05$	$>0,1$	$<0,01$	$>0,1$	$<0,01$	$>0,05$
ШО, усл. ед./мл	$63,13\pm5,04$	$117,27\pm10,69$	$82,92\pm5,59$	$105,42\pm17,22$	$78,13\pm13,02$	$128,85\pm22,96$	$114,55\pm15,67$
p		$<0,001$	$<0,05$	$<0,05$	$>0,1$	$<0,001$	$<0,001$
Альфа-токоферол, мкмоль/л	$4,99\pm0,47$	$2,20\pm0,29$	$3,05\pm0,33$	$2,81\pm0,17$	$3,19\pm0,42$	$2,11\pm0,28$	$2,32\pm0,33$
p		$<0,01$	$<0,01$	$<0,001$	$<0,05$	$<0,001$	$<0,001$
Коэффициент ДК/ШО	0,35	0,34	0,28	0,31	0,35	0,25	0,25

ниже уровень альфа-токоферола в 1,2 раза и ниже уровень ШО, чем у больных «южан».

В группе пациентов с вторичным ХрПН, обусловленным аномалиями почек жителей Приполярья, в периоде обострения заболевания, аналогично как и в предыдущих группах, наблюдается активация ПОЛ на фоне возникающего дефицита альфа-токоферола. Однако в отличие от больных с первичным ХрПН, в данной выборке значительно выше уровень МДА, а также интенсивность реакций шиффообразования. К периоду ремиссии заболевания интенсивность реакций ПОЛ несколько уменьшается, хотя интенсивность реакций шиффообразования остается на том же уровне, что и в периоде обострения заболевания. Дефицит содержания альфа-токоферола незначительно уменьшается.

Отличительной особенностью в группе больных с вторичным ХрПН на фоне аномалий почек жителей Приполярья является значительно высокое содержание в мембранах эритроцитов МДА и низкое содержание альфа-токоферола не только в периоде обострения, но и в периоде ремиссии заболевания по сравнению с «южной» популяцией больных.

Таким образом, исследование процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов у больных с ХрПН, проживающих на юге и севере Тюменской области, позволило выявить общую закономерность — активацию указанных процессов в периоде обострения заболевания на фоне дефицита антиоксидантной защитной функции у всех наблюдаемых групп больных. Особенностью пациентов с вторичным ХрПН, обусловленным как нефролитиазом, так и аномалиями почек, является более выраженная интенсивность процессов шиффообразования. Наибольшая активность реакций ПОЛ при выраженном дефиците альфа-токоферола отмечена у больных с ХрПН жителей Приполярья, чем у больных жителей юга Тюменской области.

Нами также произведен сравнительный анализ содержания основных фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов у больных с различными формами ХрПН жителей юга и севера Тюменской области. Результаты исследования представлены в табл. 4 и 5. Как видно из табл. 4, у больных с первичным ХрПН жителей юга Тюменской области отмечается достоверное возрастание в липидной фазе агрессивных форм фосфолипидов в 6,2 раза, а также ФС, СМ на фоне снижения ФХ по сравнению с контролем. При этом наблюдается увеличение коэффициента ЛФХ/ФХ, а также увеличение суммарных ФЛ в 1,9 раза, преимущественно за счет легкоокисляемых фракций фосфолипидов (ЛОФ) по сравнению с контрольной группой. Уровень холестерина также достоверно возрас-

тает как за счет свободной ($p < 0,001$), так и эфирсвязанной форм ($p < 0,001$), но коэффициент ХЛ/ФЛ несколько снижается за счет преобладания суммарных ФЛ. В периоде ремиссии заболевания у больных данной группы происходит снижение отдельных фракций фосфолипидов, таких как ЛФХ ($p < 0,001$), ФС, возрастание содержания ФХ и ФЭА. При этом снижается коэффициент ЛФХ/ФХ, уменьшается количество суммарных ФЛ. Происходит незначительное снижение в мембранах эритроцитов холестерина ($p < 0,001$), преимущественно за счет эфирсвязанных форм.

Липидная фаза мембран эритроцитов у больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза подвергается аналогичным изменениям, что и у пациентов с первичным ХрПН. Однако в отличие от группы больных с первичным ХрПН в данной выборке в периоде обострения заболевания несколько ниже коэффициенты ЛФХ/ФХ и легкоокисляемые фосфолипиды/трудноокисляемые фосфолипиды (ЛОФ/ТОФ), но незначительно выше коэффициент ХЛ/ФЛ, за счет преимущественного преобладания эфирсвязанной фракции ХЛ.

К периоду ремиссии заболевания у больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза происходит почти полное восстановление липидной фазы мембран эритроцитов. Отличительной особенностью у больных данной группы в периоде ремиссии заболевания является более низкое содержание ХЛ, о чем свидетельствует снижение коэффициента ХЛ/ФЛ.

В группе больных с вторичным ХрПН, обусловленным аномалиями почек «южан», в периоде обострения заболевания в липидной фазе мембран эритроцитов значительно увеличивается содержание суммарных ФЛ, преимущественно как за счет агрессивных форм (ЛФХ и ФК), а также за счет ЛОФ, особенно ФС ($p < 0,001$). Уровень холестерина в данной группе также возрастает. В периоде ремиссии у пациентов данной выборки происходит частичное восстановление липидной фазы мембран эритроцитов, о чем свидетельствует снижение коэффициентов ЛФХ/ФХ, а также ЛОФ/ТОФ по сравнению с другими опытными группами. Уровень содержания холестерина в мембранах эритроцитов также значительно снижается.

Таким образом, у больных с ХрПН жителей юга Тюменской области выявлена закономерность, характеризующаяся значительным накоплением в липидной фазе мембран эритроцитов агрессивных фракций ФЛ (ЛФХ и ФК), ЛОФ, а также холестерина как за счет свободной, так и его эфирсвязанной форм в периоде обострения заболевания. Данные изменения наиболее выражены у больных с вторичным

ХрПН на фоне нефролитиаза и аномалий почек. В периоде ремиссии заболевания липидная фаза мембран эритроцитов при ХрПН частично или полностью восстанавливается, особенно у больных с вторичными формами ХрПН.

Результаты исследования содержания основных фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов у больных с ХрПН, проживающих в условиях Приполярья, представлены в табл. 5. Как следует из табл. 5, у пациентов с первичным ХрПН «северян» в периоде обострения заболевания в мембранах эритроцитов значительно увеличивается содержание ЛФХ и ФК, а также ФС, СМ и ФЭА (различие с контролем статистически достоверно). Общее содержание фосфолипидов у больных данной группы имеет тенденцию к увеличению за счет

ЛОФ. Содержание ХЛ увеличивается как за счет свободной, так и эфирсвязанной форм, хотя соотношение ХЛ/ФЛ уменьшается за счет увеличения содержания суммарных фосфолипидов. В периоде ремиссии заболевания у больных с первичным ХрПН уменьшается содержание агрессивных форм ФЛ, снижается содержание ФС и ФЭА ($p < 0,05$). Содержание суммарных фосфолипидов и холестерина несколько снижается, что приводит к некоторому увеличению коэффициента ХЛ/ФЛ.

При сравнительном анализе показателей структурной организации мембран эритроцитов у больных с первичным ХрПН жителей юга и севера Тюменской области было отмечено, что в периоде обострения заболевания уровень содержания отдельных фракций ФЛ у «северян» зна-

Таблица 4

Содержание основных фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов у больных с хроническим пиелонефритом, проживающих на юге Тюменской области ($\bar{X} \pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые лица	Больные с первичным пиелонефритом		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне нефролитиаза		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне аномалий почек	
		Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии
Лизофосфатидил-холин, ммоль/л	0,09±0,01	0,56±0,19 $p < 0,001$	0,51±0,17 $p < 0,001$	0,47±0,28 $p < 0,01$	0,18±0,04 $p < 0,05$	0,40±0,16 $p < 0,001$	0,34±0,21 $p < 0,01$
Фосфатидилсерин, ммоль/л	0,27±0,05	0,66±0,20 $p < 0,001$	0,31±0,12 $p > 0,1$	0,53±0,16 $p > 0,05$	0,39±0,11 $p > 0,1$	0,89±0,36 $p < 0,001$	0,33±0,25 $p > 0,1$
Сфингомиелин, ммоль/л	0,40±0,04	0,99±0,14 $p < 0,001$	0,76±0,16 $p < 0,05$	0,69±0,13 $p < 0,05$	0,62±0,13 $p < 0,05$	0,63±0,19 $p > 0,05$	0,74±0,27 $p < 0,05$
Фосфатидилхолин, ммоль/л	0,49±0,12	0,39±0,15 $p > 0,1$	0,43±0,17 $p > 0,1$	0,62±0,32 $p > 0,1$	0,55±0,42 $p > 0,1$	0,59±0,17 $p > 0,1$	0,74±0,44 $p > 0,1$
Фосфатидилэтноламин, ммоль/л	0,23±0,05	0,29±0,10 $p > 0,1$	0,33±0,18 $p > 0,1$	0,35±0,16 $p > 0,1$	0,69±0,38 $p < 0,05$	0,47±0,18 $p > 0,05$	0,26±0,19 $p > 0,1$
Фосфатидные кислоты, ммоль/л	0,08±0,03	0,11±0,02 $p > 0,1$	0,06±0,006 $p > 0,1$	0,15±0,06 $p > 0,1$	0,12±0,08 $p > 0,1$	0,26±0,17 $p > 0,05$	0,13±0,06 $p > 0,1$
Суммарные фосфолипиды, ммоль/л	1,56±0,05	3,0±0,13	2,31±0,13	2,81±0,18	2,55±0,19	3,24±0,20	2,54±0,23
Свободный холестерин, ммоль/л	0,84±0,06	1,47±0,18 $p < 0,001$	1,32±0,21 $p < 0,01$	1,35±0,21 $p < 0,01$	0,74±0,22 $p > 0,1$	1,16±0,19 $p < 0,05$	0,72±0,17 $p > 0,1$
Эфиры холестерина, ммоль/л	0,45±0,05	0,94±0,14 $p < 0,001$	0,76±0,25 $p > 0,05$	1,1±0,08 $p < 0,001$	0,77±0,21 $p < 0,05$	0,92±0,18 $p < 0,01$	0,76±0,24 $p > 0,05$
Общий холестерин, ммоль/л	1,29±0,06	2,14±0,16 $p < 0,001$	2,08±0,23 $p < 0,001$	2,45±0,15 $p < 0,001$	1,51±0,21 $p > 0,05$	2,08±0,19 $p < 0,001$	1,48±0,21 $p > 0,1$
Коэффициент общий холестерин/суммарные фосфолипиды	0,83±0,06	0,80±0,14	0,90±0,18	0,84±0,17	0,59±0,20	0,64±0,19	0,58±0,22
ЛОФ/ТОФ	0,56	0,69	0,58	0,67	0,92	1,11	0,39
ЛФХ/ФХ	0,18	1,44	1,18	0,76	0,33	0,68	0,46

чительно выше, особенно ЛФХ в 1,6 раза, ФК в 8 раз, ФЭА 3,1 раза, выше уровень холестерина в 1,8 раза, нежели у «южной» группы.

У больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза в периоде обострения заболевания происходят аналогичные изменения в структурной организации липидной фазы мембран эритроцитов, что и у больных с первичным ХрПН. Однако в отличие от группы больных первичным ХрПН «северян» в данной группе выше коэффициенты ЛФХ/ФХ, а также ЛОФ/ТОФ, значительно выше уровень холестерина. К периоду ремиссии заболевания заметно уменьшается содержание продуктов деградации ФЛ, ФС, СМ, ФХ. Уменьшается содержание холестерина, особенно его эфирсвязанной формы,

что приводит к нормализации коэффициента ХЛ/ФЛ.

Следовательно, у больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза «северян» к периоду ремиссии заболевания происходит более полное восстановление липидной фазы мембран эритроцитов по сравнению с группой пациентов с первичным ХрПН. Кроме того, в данной выборке больных «северян» отмечаются отличия в содержании некоторых фракций ФЛ по сравнению с «южной» группой больных. Эти отличия заключаются в более выраженном увеличении ЛФХ в 2,3 раза, СМ, особенно ФС в 2 раза, ФЭА в 2,4 раза и ФК в 5,2 раза на фоне обеднения липидной фазы ФХ у «северян», чем в «южной» группе. Уровень общего холесте-

Таблица 5

Содержание основных фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов у больных с хроническим пиелонефритом, проживающих в условиях Приполярья ($\bar{X} \pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые лица	Больные с первичным пиелонефритом		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне нефролитиаза		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне аномалий почек	
		Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии
Лизофосфатидил-холин, ммоль/л	0,45±0,06	0,91±0,12 p<0,001	0,71±0,09 p<0,05	1,09±0,10 p<0,001	0,78±0,15 p<0,05	1,12±0,17 p<0,001	1,06±0,17 p<0,001
Фосфатидилсерин, ммоль/л	0,55±0,07	0,83±0,12 p<0,05	0,63±0,11 p>0,1	1,11±0,17 p<0,01	0,56±0,14 p>0,1	1,04±0,11 p<0,001	0,97±0,12 p<0,01
Сфингомиелин, ммоль/л	0,51±0,06	0,81±0,12 p<0,05	0,86±0,15 p<0,05	0,73±0,11 p>0,1	0,47±0,09 p>0,1	1,08±0,16 p>0,001	0,83±0,18 p<0,05
Фосфатидилхолин, ммоль/л	0,53±0,05	0,78±0,09 p<0,05	0,76±0,10 p<0,05	0,86±0,79 p<0,05	0,44±0,08 p>0,1	0,86±0,15 p<0,05	0,64±0,11 p>0,1
Фосфатидилэтанолламин, ммоль/л	0,49±0,05	0,89±0,001 p<0,001	0,74±0,09 p>0,05	0,83±0,15 p<0,01	0,82±0,22 p<0,05	0,87±0,14 p>0,05	0,81±0,14 p<0,01
Фосфатидные кислоты, ммоль/л	0,46±0,09	0,89±0,14 p<0,05	0,41±0,14 p>0,1	0,87±0,13 p<0,05	0,52±0,16 p>0,1	0,98±0,16 p<0,01	0,91±0,16 p<0,01
Суммарные фосфолипиды, ммоль/л	2,99±0,06	5,11±0,11	4,16±0,11	5,40±0,16	3,59±0,14	5,95±0,15	5,22±0,15
Свободный холестерин, ммоль/л	1,80±0,08	2,22±0,16 p<0,001	1,95±0,13 p>0,1	2,24±0,18 p<0,01	2,08±0,31 p<0,05	2,06±0,17 p>0,1	1,78±0,20 p>0,1
Эфиры холестерина, ммоль/л	1,39±0,14	2,17±0,11 p<0,01	2,05±0,15 p<0,01	2,22±0,22 p<0,01	1,61±0,21 p>0,1	2,17±0,11 p<0,01	2,16±0,11 p<0,01
Общий холестерин, ммоль/л	3,19±0,11	4,39±0,13 p<0,05	4,00±0,14 p<0,05	4,66±0,20 p<0,01	3,69±0,26 p>0,1	4,23±0,14 p<0,01	3,94±0,15 p>0,05
Коэффициент общий холестерин/суммарные фосфолипиды	1,06	0,86	0,96	0,86	1,03	0,71	0,75
ЛОФ/ТОФ	1,0	1,08	0,88	1,27	1,77	0,98	1,21
ЛФХ/ФХ	0,85	1,17	0,93	1,27	1,77	1,30	1,65

терина у «северян» выше в 1,9 раза, чем у больных с вторичным ХрПН жителей юга Тюменской области.

В группе больных с ХрПН, обусловленном аномалиями почек жителей Приполярья, в периоде обострения заболевания также отмечаются аналогичные изменения в мембранах эритроцитов, что и у больных других опытных групп. Однако в данной группе значительно выше уровень ЛФХ и ФК, уровень ТОФ, особенно СМ ($p < 0,001$), выше уровень общих ФЛ и ХЛ по сравнению с другими опытными группами. К периоду ремиссии у больных данной группы происходит лишь частичное восстановление липидной фазы мембран эритроцитов, характеризующееся незначительным снижением ЛФХ ($p < 0,001$) и ФК ($p < 0,01$), ЛОФ, свободного холестерина.

В отличие от больных с вторичным ХрПН на фоне аномалий почек «южан» в группе «северян» в липидной фазе мембран эритроцитов в период обострения заболевания значительно выше содержание суммарных фосфолипидов, ФЭА и холестерина. Данные показатели у «северян» остаются высокими и в период ремиссии заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований у больных с ХрПН, проживающих в различных климато-географических регионах Тюменской области, были выявлены отличительные особенности в клиническом течении данного заболевания. Так, у больных с ХрПН «северян» в периоде обострения заболевания наиболее чаще выявлялись такие симптомы, как боли в поясничной области, головные боли и кардиалгии, связанные с присутствием у большинства из них симптоматической почечной артериальной гипертензии, отечность в области перiorбитальной клетчатки. У «северян» также чаще выявлялась сопутствующая гипохромная анемия. Отмечались чаще признаки мочевого синдрома в виде лейкоцитурии, микрогематурии и умеренной протеинурии. Из выделенной в моче микрофлоры превалировала кишечная палочка, гемолитический стрептококк и золотистый стафилококк.

Рентгено-урологические методы исследования позволили выявить у «северян» чаще встречающиеся признаки деформации чашечно-лоханочной системы почек, чем у «южан». Объяснением данных проявлений могут служить и столь частые обострения ХрПН у лиц, проживающих в условиях воздействия экстремальных факторов Крайнего Севера.

Параллельно у больных с различными формами ХрПН было проведено исследование про-

цессов липопероксидации в мембранах эритроцитов, которое позволило выявить наибольшую активность реакций ПОЛ при выраженном дефиците антиоксиданта — альфа-токоферола в мембранах эритроцитов у больных жителей Приполярья, особенно в группах с вторичными формами заболевания по сравнению с больными жителями юга Тюменской области.

В активации реакций ПОЛ при микробно-воспалительном процессе в почках в условиях Приполярья важную роль играют факторы геомагнитной природы, низкая температура окружающей среды, значительная электрическая активность атмосферы, низкое парциальное содержание кислорода в атмосфере, значительное преобладание жиров животного происхождения в рационе питания «северян» [7].

В дальнейшем в исследовании показано, что у больных с различными формами ХрПН, проживающих как на юге, так и на севере Тюменской области, при активации процессов ПОЛ в эритроцитах происходит изменение структурной организации их мембран. Данные изменения характеризуются накоплением в липидной фазе мембран эритроцитов продуктов деградации фосфолипидов, таких как ЛФХ и ФК, ЛОФ, холестерина, особенно его эфирсвязанных форм в периоде обострения заболевания. Накопление эфиров холестерина в активной фазе пиелонефрита является неблагоприятным фактором, ведущим к изменению физических свойств мембраны, ее «разрыхлению» и повышению проницаемости для ионов [11]. Указанные изменения зависят от клинической формы заболевания и наиболее отчетливо выражены в период активности воспалительного процесса в почках у больных с вторичным пиелонефритом. Выявлено, что у больных с вторичным ХрПН как на юге, так и на севере Тюменской области в период ремиссии происходит полное или частичное восстановление структуры липидной фазы мембран эритроцитов в отличие от первичного ХрПН.

Однако в процессе исследования удалось отметить отличительные особенности в структурной организации мембран эритроцитов у с ХрПН, проживающих на севере Тюменской области, которые характеризуются более значительным накоплением в мембранах эритроцитов агрессивных форм ФЛ (ЛФХ и ФХ), увеличением содержания суммарных фосфолипидов, за счет преимущественно ЛОФ, а также холестерина, особенно его эфирсвязанных форм, в отличие от больных с ХрПН жителей юга Тюменской области.

Высокое содержание липидов в мембранах эритроцитов у «северян» может быть обусловлено высокой плотностью «упаковки» мембран,

увеличением среднего объема и толщины красных клеток крови, что установлено в исследованиях [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с ХрПН жителей севера Тюменской области выявлены клинические особенности заболевания, характеризующиеся наибольшей частотой проявления таких синдромов, как болевой, мочевого, артериальной гипертензии, анемического. У «северян» чаще, чем у «южан», возникают рецидивы заболевания, что нередко приводит к нарушению функционального состояния почек и изменению их морфологической структуры.

У больных с ХрПН, проживающих в различных климато-географических регионах Тюменской области, происходят и существенные изменения структурной организации клеточных мембран эритроцитов, выражающиеся накоплением в липидной фазе мембран продуктов ПОЛ, деградации фосфолипидов, холестерина, особенно его эфирсвязанных форм, на фоне уменьшения содержания альфа-токоферола. Указанные изменения в мембранах эритроцитов более интенсивно выражены у больных с ХрПН, проживающих в условиях Приполярья, чем у жителей юга Тюменской области, что связано с присутствием на севере экстремальных факторов.

Наибольшая активность процессов ПОЛ и выраженность дестабилизации клеточных мембран эритроцитов наблюдается у больных с вторичным ХрПН и зависит также от периода активности воспалительного процесса в почках.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Борисов И.А. Пиелонефрит // Нефрология / Ред. И.Е.Тареева.—М.: Медицина.—1995.—Т. 2.—С. 109–140.
2. Жмуров В.А., Крылов В.И., Кашуба Э.А., Чимаров В.М. Нефропатии (аспекты мембранологии).—Тюмень, 1993.—359 с.
3. Казеко Н.И. Клиническое значение исследование экскреции с мочой липидов и продуктов их метаболизма у больных метаболическими нефропатиями и вторичным пиелонефритом: Дис. ... канд. мед. наук.—Тюмень, 1990.—137 с.
4. Казначеев В.П., Панин Л.Е. Механизмы адаптации человека в условиях высоких северных широт.—Л.: Медицина, 1980.—С. 5–16.
5. Калугина Г.В., Клушанцева М.С. и др. Хронический пиелонефрит.—М.: Медицина, 1993.—239 с.
6. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Еремеева С.И. и др. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов // Лаб. дело.—1975.—№ 4.—С. 205–206.
7. Крылов В.И., Вельтищев Ю.Е., Петрушина А.Д. Чимаров В.М. Липидный обмен у детей.—Красноярск, 1985.—128 с.
8. Люлько А.В., Горев Б.С., Кондрат П.С. Пиелонефрит.—Киев: Здоровье, 1989.—227 с.
9. Меерсон Ф.З., Каган В.Е., Прилипко В.В. и др. Активация перекисного окисления липидов при эмоциональном болевом стрессе // Бюлл. exper. биол.—1979.—№ 10.—С. 404–406.
10. Меерсон Ф.З. Долговременная адаптация и адаптационная защита организма от повреждения // Патфизиология / Ред. Т.П.Литвицкий.—М.: Медицина.—1997.—С. 327–334.
11. Овчинников А.А. Клинико-патогенетическое обоснование применения эссенциале-форте в лечении больных хроническим пиелонефритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Пермь, 1992.—16 с.
12. Осолков С.А. Механизмы структурно-функциональной дестабилизации клеточных мембран у больных хроническим пиелонефритом: Дис. ... канд. мед. наук.—Тюмень, 1994.—133 с.
13. Петрушина А.Д. Роль мембранопатологии в клинико-патогенетических проявлениях, эффективности терапии и профилактики микробно-воспалительных заболеваний почек у детей: Дис. ... докт. мед. наук.—Тюмень, 1988.—421 с.
14. Пытель Ю.А. Пиелонефрит // Клиническая нефрология / Ред. Е.М.Тареев.—М.: Медицина, 1983.—С. 274–305.
15. Спиричев В.Б., Матусин Н.И., Бронштейн Л.М. Витамин Е // Экспериментальная витаминология.—Л.: Медицина, 1979.—С. 18–57.
16. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии.—М.: Медицина, 1977.—С. 63–64.
17. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии.—М.: Медицина, 1977.—С. 66–68.
18. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефриты.—СПб.: СПб МАПО Медиа пресс, 1996.—239 с.
19. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях: Пер. с англ.—М.: Мир, 1965.—508 с.
20. Цветчих В.Е., Крылов В.И., Лернер Г.Я. Роль структурно-функциональных изменений клеточных мембран в формировании иммунного ответа у больных хроническим пиелонефритом // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 2.—С. 105–107.
21. Hedges R.S., Svanborg C. Urinary infection: microbiology, pathogenesis and host response // Current Opinion in Infectious Diseases.—1995.—Vol. 8.—P. 39–42.
22. Hill G.S. Tubulointerstitial nephritis and vasculitis // Current Opinion in Nephrology and Hypertension.—1994.—Vol. 3.—P. 356–363.

Поступила в редакцию 24.12.2000 г.