© А.В.Смирнов, 1998
УДК 616.153.915:616.611-002

А.В. Смирнов

ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЙ У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

A.V. Smirnov

CHARACTERIZATION OF DYSLIPOPROTEIDEMIA IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

РЕФЕРАТ

Обследованы 247 больных с ХГН. В 82,4% случаев диагноз был верифицирован морфологически. У 66 человек ведущий клинический синдром был представлен в виде изолированного мочевого синдрома (ИМС), у 68 больных выявлялась вторичная гипертензия (ВГ), у 44 человек отмечался нефротический синдром (НС) и у 69 пациентов имелась хроническая почечная недостаточность (ХПН) (креатинин — 0,39±0,03 ммоль/л; мочевина — 15,5±0,9 ммоль/л). При ИМС различные типы гиперлипопротеидемий (ГЛП) определялись в 24% случаев, при ВГ — в 41, при НС — в 100 и при ХПН — в 89,7% случаев. Данные аналитического ультрацентрифугирования плазмы крови больных с ХГН позволили установить факт накопления в ней липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП) не только при НС и ХПН, но и у больных с ХПН с ИМС или с ВГ с нормолипопротеидемией. Результаты исследований свидетельствуют, что абсолютно у всех больных с ХГН, даже при самых благоприятных клинических (метаболических) вариантах его течения, отмечается дефект в системе периферической утилизации низкоплотных липопротеидов. При анализе профилей флотации липопротеидов высокой плотности (ЛВП) у всех больных с ХГН было выявлено увеличение третьей и уменьшение второй субфракций ЛВП, что косвенно указывает на снижение активности фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы.

Ключевые слова: гломерулонефрит, дислипопротеидемия.

ABSTRACT

An examination of 247 patients with chronic glomerulonephritis was performed. In 82,4% of the cases the diagnosis was verified morphologically. In 66 patients the leading clinical syndrome was thought to be the isolated urinary syndrome (IUS), secondary hypertension (SH) was diagnozed in 68 patients, 44 patients had the nephrotic syndrome (NS) and 69 patients had chronic renal failure (CRF) (creatinin 0,39±0,03 mmol/l; urea 15,5±0,9 mmol/l). Different types of hyperlipoproteidemias (HLP) were detected in 24% of cases in patients with IUS, in 41% of patients with SH, in 100% of patients with the NS and in 89,7% of cases with CRF. The data obtained by the analytical centrifuging of the blood plasma of patients with CGN have revealed the fact of accumulation in it of the intermediate density lipoproteins (IDLP) not only in patients with NS and CRF, but also in patients with CRF and IUS or with SH and normolipoproteidemia.. The results of the investigation show that absolutely all patients with CGN, even with the very favourable clinical (metabolic) variants of the disease, have a defect in the system of peripheral utilization of low-density lipoproteins. An analysis of the floatation profiles of high density lipoproteins (HDL) in all patients with CGN had an increase in the third and decrease in the second HDL subfractions which is an indirect indication to lower activity of the enzyme lecithincholesterinacetyltransferase.

Key words: glomerulonephritis, dyslipoproteidemia.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения липидного обмена у больных гломерулонефритом обычно рассматриваются в связи с двумя клиническими синдромами: нефротическим и хронической почечной недостаточностью. Такой подход особенно характерен для зарубежных исследователей. В обширной периодической научной литературе и в самых последних крупных руководствах по нефрологии [22, 31, 32] мы не найдем описаний дислипопротеидемий (ДЛП) у больных гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом (ИМС) или со вторичной гипертензией (ВГ). Считается, что только при длительно персистирующей значительной протеинурии (в пределах, близких к нефротической) могут от-

мечаться метаболические изменения, в том числе и липидного обмена [31, 40].

Заслугой отечественных исследователей явилось то, что нарушения липидного обмена изучали у больных гломерулонефритом не только в связи с НС или с ХПН. При хроническом гломерулонефрите (ХГН) с ИМС было отмечено повышение уровня триглицеридов (ТГ) сыворотки крови, увеличение концентраций холестерина (ХС) и фосфолипидов (ФЛ) [1, 6, 12, 14, 20], снижение уровня α-липопротеидов или α-ХС [1, 6, 14], а в ряде случаев формирование патологических типов гиперлипопротеидемии (ГЛП) [14]. Присоединение ВГ приводило к более выраженным сдвигам в показателях липидного обмена. В плазме крови повышались концентрации ХС, ТГ, жирных кислот, ФЛ [2, 6, 9, 11, 14], прогрессировала гипоальфахолестеринемия [6, 9, 14]. Некоторыми исследователями было продемонстрировано наличие связи между уровнем АД и степенью выраженности нефрогенной дислипидемии [9, 11], что подтверждалось не только математически, но и клинически: на фоне гипотензивной терапии выявлялась тенденция к нормализации показателей липидного обмена [9]. Рядом исследователей отмечено формирование патологических типов ГЛП у больных с ХГН с гипертоническим синдромом, причем с наибольшей частотой обнаруживались II б и IV типы [2, 14].

Изучение особенностей формирования дислипопротеидемий у больных гломерулонефритом вне связи с НС или ХПН приобрело особую актуальность в последние годы, когда в литературе появились данные об участии липопротеидов в развитии склеротических процессов в паренхиме почек [15, 16, 44], а гиперлипопротеидемию стали рассматривать в качестве одного из неиммунных механизмов прогрессирования гломерулонефрита [38, 45]. Упомянутые исследования и высказанные на основании их гипотезы позволяют по-новому оценить клиническое значение нефрогенной дислипопротеидемии и требуют более строгих подходов к ее изучению.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего были обследованы 247 больных с ХГН, из них у 208 человек диагноз был подтвержден с помощью прижизненной биопсии (табл. 1). Средний возраст больных с ХГН составил 24,5±0,9 лет, длительность заболевания, в среднем, равнялась 55,2±5,9 мес. У 178 пациентов функция почек была сохранной: креатинин крови — 0,103±0,003 ммоль/л, мочевина крови — 6,4±0,2 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 92,7±2,9 мл/мин. У 69 пациентов с ХПН средние значения креатинина и мочевины крови соответственно составляли: 0,39±0,03 и 15,5±0,9 ммоль/л.

Таблица 1

Характер распределения типов ГЛП у больных с различными морфологическими формами гломерулонефрита (n=208)

Морфологическая форма	Тип ГЛП						
	N	I	IIa	IIб	III	IV	V
ГНМИ (n=7)	2/–	–	1/–	4/–	–	–	–
МБГН (n=26)	9/35	–	7/27	6/23	–	4/15	–
МБПГН (n=36)	11/31	–	3/8	9/25	–	13/36	–
МезПГН (n=123)	71/58	–	8/7	25/20	–	19/15	–
ФСГН (n=10)	3/–	–	1/–	4/–	–	1/–	–
СКГН (n=6)	3/–	–	–	3/–	–	–	–

Примечание. В графах таблицы указано через дробь: в числителе — абсолютное число случаев, в знаменателе — процент от общего числа наблюдений. ГНМИ — гломерулонефрит с минимальными изменениями; МБГН, МБПГН, МезПГН — соответственно мембранозный, мембранозно-пролиферативный и мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит; ФСГН и СКГН — соответственно фокально-склерозирующий и склерозирующий гломерулонефрит.

Из 178 пациентов с достаточной функцией почек у 66 человек ведущий клинический синдром был представлен в виде ИМС (СПБ — 1,85±0,30 г/сут), у 68 больных выявлялась ВГ (АД: систолическое — 145,2±2,1 мм рт. ст., диастолическое — 98,5±2,1 мм рт. ст.), у 44 человек отмечался НС (СПБ — 7,1±0,6 г/сут, альбумин — 23,2±1,1 г/сут).

Накануне исследования в 19 ч больной получал легкий ужин без содержания жиров. Кровь забирали на следующий день в 9 ч из кубитальной вены в пробирку, содержащую ЭДТА (конечная концентрация — 1 мг/мл). Плазма отделялась от форменных элементов центрифугированием при 600g в течение 3 мин и ее использовали для анализа немедленно или хранили при температуре 4 °С, но не более 24 ч. Руководствуясь рекомендациями экспертов ВОЗ для липидных лабораторий, общий ХС плазмы крови определяли с помощью многоступенчатого метода в модификации L.L.Abel и соавт. [21] в описании В.Г. Колба и В.С. Камышникова [5]. Для определения триглицеридов плазмы крови пользовались методом S.P.Gottfried и B.Rosenberg [33]. Для определения холестерина в составе липопротеидов высокой плотности (α-холестерин) использовали методику в описании В. Н. Титова и соавт. [18]. Для определения содержания апопротеина-В в плазме крови использовали метод количественного ракетного иммуноэлектрофореза в модификации M.D.Curry и соавт. [28].

Суммарные липопротеиды из плазмы крови выделяли путем однократного ультрацентрифугирования. Для этого плазму крови смешивали с раствором 6,506 М NaBr (плотность — 1,485 г/мл) в соотношении 1:1,25. На 7 мл этой смеси наслаивали 2 мл 3,273 М NaBr (плотностью — 1,250 г/мл), а затем 0,5 мл 0,196 М NaCl. Ультрацентрифугирование проводили в роторе 40, ультрацентрифуга L-8 (Beckman) при 4 °С, 36 000 об/мин в течение 40 ч. Отбирали 0,5 мл верхнего слоя из пробирки и диализировали против раствора 0,196 М NaCl, 4,017 М NaBr, 0,01 ЭДТА (плотность 1,250 г/мл) в течение 18—40 ч. Аналитическое ультрацентрифугирование проводили на центрифуге Beckman, модель Е, со стандартной оптической системой при 26 °С и 52 000 об/мин. Профили флотации регистрировали на 8-, 14-й и 52-й минуте. Корреляция шлирен-профилей, распределение липопротеидов по скорости флотации и графическое представление результатов проводили на компьютере HP 98 45 T (Hewlett—Packard) по известному алгоритму [29].

Липопротеиды очень низкой и низкой плотности выделяли из плазмы крови путем ультрацентрифугирования в градиенте плотности бромистого натрия. В пробирку помещали 4 мл плазмы крови, добавляли сухой NaBr до плотности 1,055 г/мл (78 мг/мл). Сверху наслаивали 4 мл раствора NaBr с плотностью 1,040, а затем 3,5 мл раствора NaBr с плотностью 1,020 г/мл. Центрифугирование проводили в роторе SW 40 Ti при 35 000 об/мин, 15—18°С, в течение 20 ч. Для определения чистоты выделенной фракции ЛНП материал из средней части пробирки подвергали электрофорезу на ацетат-целлюлозе (материал имел подвижность β-липопротеидов). При гельфильтрации в додецилсульфате натрия белок этой зоны был представлен одним компонентом с молекулярной массой выше 500 килодальтон, т. е. апо-В. При нанесении на сефарозу с ковалентно пришитыми антителами против апо-В материал средней зоны полностью связывался с носителем, а после элюции 0,2 М глицин-HCl, pH 2,5, по данным корреляционной лазерной спектроскопии, имел средний радиус 8—10 нм, т. е. выделенные частицы имели свойства липопротеидов низкой плотности.

Препаративное и аналитическое ультрацентрифугирование плазмы крови выполняли в биохимической лаборатории ИЭМ АН РФ, Санкт-Петербург (ст. науч. сотр. А.С. Кузнецов, ст. науч. сотр. В.Т. Лозовский).

Во фракциях ЛОНП и ЛНП определяли общепринятыми методами содержание липидов и апопротеина В [37]. Для фенотипирования гиперлипопротеидемий использовали электрофорез липопротеидов в 3-слойной системе полиакриламидного геля (ПААГ) [12]. При визуальной оценке электрофореграмм исходили из классификации гиперлипопротеидемий D.S.Fredrickson и соавт. [30]. Окончательное заключение о типе ГЛП давали на основании оценки внешнего вида сыворотки до и после ее хранения в холодильнике при температуре 4 °С в течение 24 ч, сопоставления концентраций ХС и ТГ, подсчета коэффициента ХС/ТГ, картины электрофоретического распределения липопротеидов в ПААГ. При фенотипировании использовались алгоритмы выявления ГЛП [3, 10, 34].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При электрофорезе образцов плазмы крови, полученных от 247 пациентов с ХГН, у 99 человек (40%) была выявлена нормальная электрофоретическая картина распределения ЛП (нормолипопротеидемия), у 21 человека (8,5%) обнаружена ГЛП IIа типа, у 64 человек (26%) — IIб и у 63 человек (26%) диагностирована ГЛП IV типа. Ни у одного из обследованных больных не были выявлены ГЛП I, III и V типа. Частота встречаемости отдельных типов ГЛП при различных морфологических формах гломерулонефрита приведена в табл. 1. Как видно, процент больных с нормолипопротеидемией преобладал при тех морфологических формах нефрита, где была высока доля пациентов с ИМС, т. е. при МезПГН и в меньшей степени при МБГН и МБПГН, где преобладали больные с НС. Определяющее значение клинического варианта течения гломерулонефрита или наличия ХПН в частоте обнаружения патологических типов ГЛП иллюстрируется данными табл. 2. При ИМС патологические типы ГЛП выявлялись в 24% случаев, при ВГ — в 41%, при НС — в 100% и при ХПН — в 87%

Таблица 2

Характер распределения типов ГЛП у больных с ХГН (n=247) в зависимости от клинического варианта заболевания или наличия ХПН

Клинический вариант, ХПН (n=247)	N	Тип ГЛП					
		I	IIa	IIб	III	IV	V
ИМС (n=66)	50/76	–	1/1,5	8/12	–	7/10,5	–
ВГ (n=68)	40/59	–	3/4	16/24	–	9/13	–
НС (n=44)	–	–	15/34	17/39	–	12/27	–
ХПН (n=69)	9/13	–	2/3	23/33	–	35/51	–

Примечание. В графах таблицы указано через дробь: в числителе — абсолютное число случаев, в знаменателе — процент от общего числа наблюдений. N — нормолипопротеидемия.

случаев. С наибольшей частотой встречались ГЛП IIб (26%) и IV (26%) типов.

Группа больных с ХГН с нормолипопротеидемией была подвергнута более подробному анализу в зависимости от клинического варианта течения заболевания и наличия ХПН (табл. 3). Как видно, уже при ИМС отмечались низкие значения α-ХС плазмы крови. Гипоальфахолестеринемия нарастала в случае присоединения ВГ или развития ХПН. Межгрупповые различия по остальным показателям липидного обмена отсутствовали или были несущественными.

С целью наиболее точной характеристики соотношения липопротеидов различной плотности и косвенной оценки уровня периферического катаболизма ЛП нами был применен метод аналитического ультрацентрифугирования образцов плазмы крови больных с ХГН с ИМС (n=12), ВГ (n=9), НС (n=10) и при ХПН IIб—IIIа стадии (n=7).

На рис. 1 представлена диаграмма распределения липопротеидов различной плотности у больных с ХГН с ИМС. Показан усредненный профиль флотации ЛП трех больных, четырех здоровых людей и приведено графическое отображение различий между ними (в нижней части рисунка). Следует заметить, что все больные с ХГН с ИМС имели нормолипопротеидемию, и концентрация основных липидов плазмы крови составляла: ХС — 5,6, 6,2 и 6,32 ммоль/л; ТГ — 1,65, 1,5, 0,98 ммоль/л; α-ХС — 0,85; 1,0; 0,95 ммоль/л. Как видно из рисунка, у больных с ХГН с ИМС отмечалось умеренное, но вполне отчетливое увеличение фракции ЛП со скоростью флотации S_f от 12 до 20, что соответствовало фракции липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), несколько увеличенной была и фракция с S_f — 0—20, т. е. ЛНП. Пик флотации ЛП с $F^o_{1,2}$ был сдвинут в сторону 0—3,5, что свидетельствовало о накоплении в плазме крови более мелких и одновременно более тяжелых частиц ЛВП, т. е. $ЛВП_3$.

На рис. 2 представлены профили флотации липопротеидов 3 больных с ХГН с ВГ (верхние три кривые) по сравнению с больными с ХГН с ИМС и нормолипопротеидемией (нижняя кривая). Верхняя кривая характеризует распределение ЛП у больного с ХГН с ВГ и ГЛП IIб типа, вторая принадлежит больному со IIа типом ГЛП и третья — пациенту с нормолипопротеидемией. Изменения на всех 4 кривых сходны и различаются только количественно. Так же, как и у больных с ХГН с ИМС, имеется увеличение фракции ЛППП (S_f — 12—20), в наибольшей степени выраженное у первого больного со IIб типом ГЛП (верхняя кривая). Еще более заметным становится сдвиг в сторону увеличения

Таблица 3

Содержание липидов и апопротеина-В в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов у больных с ХГН с нормолипопротеидемией при различных клинических вариантах течения заболевания и при ХПН по сравнению с контролем

№	Группа обследованных (n=223)	Плазма крови				Коэффициент атерогенности	ЛНП		ЛОНП		
		ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	α-ХС, ммоль/л	апо-В, мг%		ХС, ммоль/л	апо-В, мг%	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	апо-В, мг%
1	Контроль (n=25)	4,93±0,25	1,29±0,13	1,33±0,05	123,9±3,0	2,9±0,3	2,7±0,2	23,7±1,6	0,55±0,05	0,46±0,002	3,3±0,2
	Вся группа ХГН с нормо-ЛП (n=99)	5,13±0,15	1,31±0,06	1,04±0,03*	110,3±2,9***	4,6±0,3**	2,2±0,1	24,1±0,9	1,1±0,6	0,52±0,02	3,7±0,3
	В том числе с:										
2	ИМС (n=50)	5,03±0,20	1,11±0,08	1,13±0,04**	105,4±4,2**	3,8±0,4	2,16±0,12	22,1±1,4	0,45±0,02***	0,45±0,03	3,7±0,6
3	ВГ (n=40)	5,05±0,23	1,48±0,09	0,95±0,05*	116,3±4,9	5±1**	2,3±0,1	25±1	2,1±1,5	0,52±0,03	3,8±0,2
4	ХПН (n=9)	5,36±0,61	1,18±0,17	0,94±0,14*	107,6±11,6	7±2**	2,5±0,7	25,9±3,1	0,46±0,06	0,65±0,09**	3,9±0,7
	2—3	–	0,002	0,01	–	–	–	–	–	–	–
	p≤ 2—4	–	–	0,01	–	0,02	–	–	–	0,01	–
	3—4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

* Различия с контролем: p<0,001.
** p<0,01.
*** p<0,05.

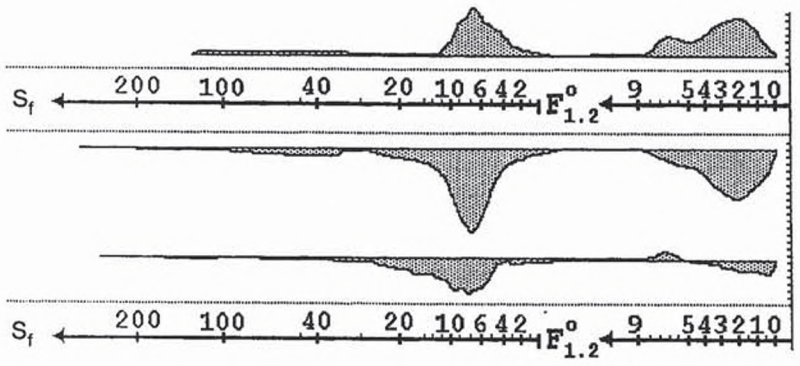

Рис. 1. Распределение липопротеидов по скорости флотации у больных с ХГН с ИМС и нормолипопротеидемией по данным аналитического ультрацентрифугирования плазмы крови.

Представлены усредненные профили флотации ЛП 4 здоровых людей (верхняя кривая) и 3 больных с ХГН с ИМС и нормолипопротеидемией (средняя кривая). В нижней части рисунка дана разность между профилями (объяснения в тексте). S_f — скорость флотации частиц в среде с плотностью 1,063 г/мл; $F^o_{1,2}$ — скорость флотации частиц в среде с плотностью 1,21 г/мл.

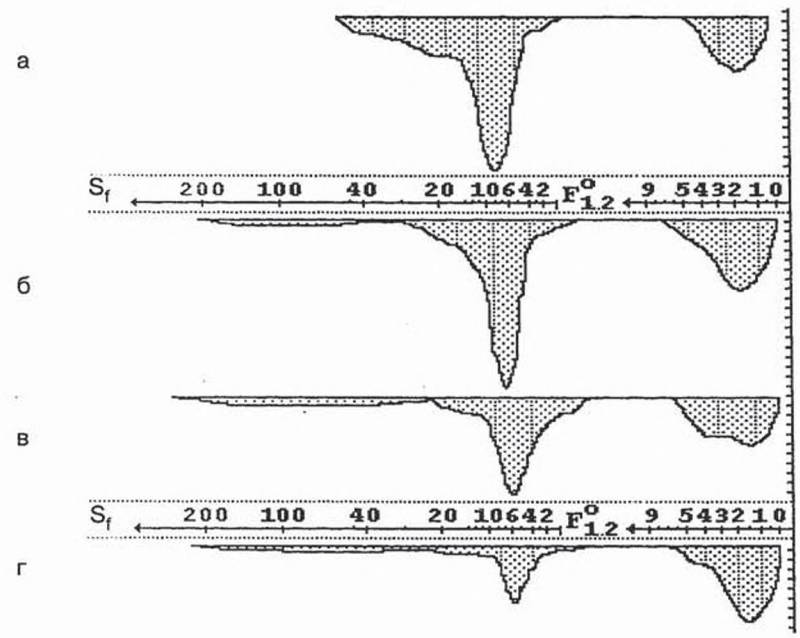

Рис. 2. Распределение липопротеидов по скорости флотации у больных с ХГН с ВГ по данным аналитического ультрацентрифугирования плазмы крови.

Представлены профили флотации ЛП при ХГН с ВГ и ГЛП IIб (а), IIа (б) типов и нормолипопротеидемией (в). Нижняя кривая (г) представляет усредненные профили флотации 3 больных с ХГН с ИМС и нормолипопротеидемией (объяснения в тексте). Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

фракции ЛП с $F^o_{1,2}$ – 0-3,5, т. е. $ЛВП_3$. При аналитическом ультрацентрифугировании плазмы крови больных с ХГН с ХПН IIб—IIIа стадией, получающих консервативную терапию (рис. 3), отмечалось увеличение концентраций ЛОНП и ЛНП, что соответствовало электрофоретическому распределению ЛП при ГЛП IIб типа. При сравнении с данными обследования здоровых людей при ХПН выявлялся аномальный состав ЛНП (преобладание $ЛНП_2$), накопление ЛПППП, уменьшение фракции $ЛВП_2$ и увеличение содержание $ЛВП_3$.

У больных с ХГН с НС и ГЛП IIб типа был значительно повышен уровень ЛНП (S_f 0—12), ЛОНП (S_f 20—400) и ЛПППП (S_f 12—20). Содержание общей фракции ЛВП было больше, чем в норме, и это увеличение было обусловлено нарастанием фракции $ЛВП_3$ ($F^o_{1,2}$ 0—3,5) с одновременным снижением $ЛВП_2$ ($F^o_{1,2}$ 3—6) (рис. 4). Таким образом, при анализе профилей флотации плазменных ЛП при ХГН, вне зависимости от клинического варианта течения заболевания, наличия ХПН, нормо- или гиперлипопротеидемии, прослеживалась единая закономерность, заключавшаяся в более высоком, чем в норме, содержании ЛПППП и в снижении общей фракции ЛВП (за счет $ЛВП_2$) с одновременным нарастанием подфракции $ЛВП_3$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе отсутствуют четкие представления о частоте выявления нефрогенных ДЛП. В наших исследованиях при обследовании 250 больных с ХГН ГЛП была обнаружена в 60% случаев. Из них в 8% случаев была диагностирована ГЛП IIа, в 26% — IIб и в 26% — ГЛП IV типа. У 40% больных концентрация липидов (ХС, ТГ) и апо-В в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов (ЛОНП, ЛНП) находилась в нормальных пределах (нормолипопротеидемия), однако и у них уровень ЛВП был снижен по сравнению не только с группой больных с ХГН с ГЛП, но и с контролем. Таким образом, полученные данные подтвердили необходимость и диагностическую целесообразность термина ДЛП для характеристики нефрогенных нарушений липидного метаболизма. В современной литературе достаточно прочно укоренилось мнение, что нарушения липидного обмена у больных гломерулонефритом встречаются в основном при двух синдромах: нефротическом и хронической почечной недостаточности [22, 31, 32]. Действительно, при этих двух патологических состояниях рас-

стройства липидного метаболизма представлены особенно ярко. Вместе с тем, нельзя не принимать во внимание тех данных, что в ряде исследований дислипидемии выявлялись при ИМС и у больных с ХГН с ВГ [1, 2, 6, 9, 13]. Изучение механизмов возникновения и развития ДЛП у больных с ХГН вне связи с НС и ХПН представляется нам чрезвычайно важным направлением научных исследований, учитывая современные данные об участии липопротеидов в развитии склеротических процессов в почечной паренхиме [7, 8, 15, 16, 35, 39, 42, 44, 45].

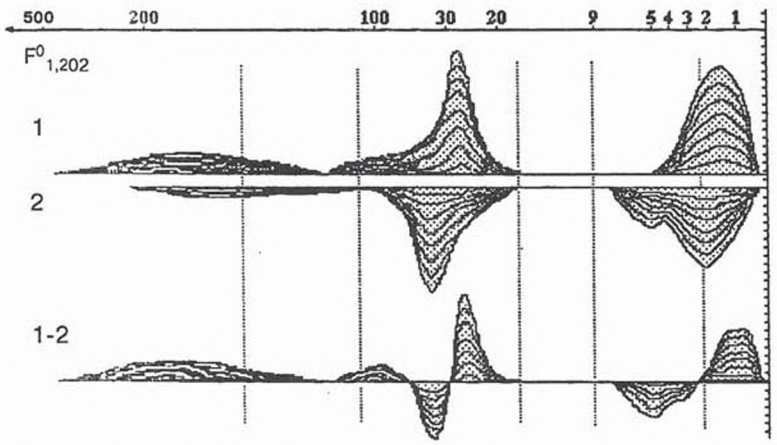

Рис. 3. Распределение липопротеидов по скорости флотации у больных с ХГН с ХПН IIб—IIIа стадии, получающих консервативную терапию, по данным аналитического ультрацентрифугирования плазмы крови.

Представлены усредненные профили флотации ЛП 4 больных с ХГН с ХПН IIб—IIIа стадии с ГЛП IIб типа (1) и у 4 здоровых людей (2). В низу рисунка дана разница между профилями флотации ЛП (объяснения в тексте). Остальные обозначение те же, что на рис. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований позволили установить следующие закономерности. Нарушения липидного обмена в виде ГЛП (различные ее типы) выявляются при любом из клинических вариантов течения ХГН и при ХПН, но с разной частотой. При ИМС различные типы ГЛП определялись в 24% случаев, при ВГ — в 41%, при НС — в 100% и при ХПН — в 87% случаев (см. табл. 2). По данным литературы, при НС процент обнаружения ГЛП находится в пределах 80—90% [17, 43], а при ХПН колеблется от 30 до 80% [24—26, 36]. Более высокая частота выявления ГЛП при НС в наших исследованиях объяснялась, по-видимому, составом больных, так как в разработку включались пациенты только с непрерывно-рецидивирующим течением НС.

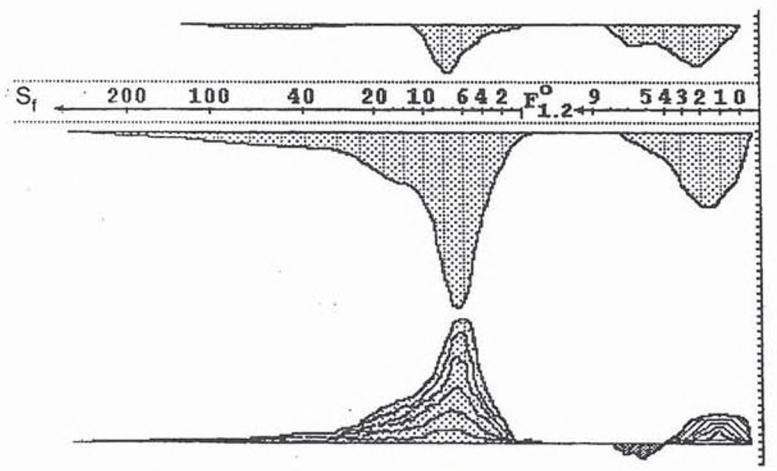

Рис. 4. Распределение липопротеидов по скорости флотации у больных с ХГН с НС по данным аналитического ультрацентрифугирования плазмы крови.

Представлены усредненные профили флотации липопротеидов 4 здоровых людей (верхняя кривая) и 4 больных с ХГН с НС и ГЛП IIб типа (средняя кривая). На нижней кривой приведена разница между профилями флотации (объяснения в тексте). Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Данные аналитического ультрацентрифугирования плазмы крови больных с ХГН при различных клинических вариантах течения заболевания позволили нам установить факт накопления в плазме крови ЛППП не только при НС и ХПН, что описывалось в литературе ранее [19, 27, 41], но и у больных с ХГН с ИМС или с ВГ. Результаты наших исследований означают, что абсолютно у всех больных с ХГН, даже при самых благоприятных клинических (метаболических) вариантах его течения (например, ИМС с нормолипопротеидемией), отмечается дефект в системе периферической утилизации низкоплотных липопротеидов. Очевидно, в случаях ХГН с нормолипопротеидемией накопление в плазме крови ЛППП и/или ЛОНП не достигает той степени выраженности, которая приводит к увеличению концентраций сывороточных липидов (ХС и ТГ). Столь же универсальный дефект был выявлен нами в распределении липопротеидов высокой плотности. Как и другие исследователи, мы обнаружили увеличение $ЛВП_3$- и уменьшение $ЛВП_2$-фракций у больных с ХГН с НС или с ХПН [23, 43, 46], наряду с этим такой же дефект в распределении ЛВП был констатирован нами при ХГН с ИМС или с ВГ, о чем ранее в литературе не сообщалось.

Увеличение третьей ($ЛВП_3$) и уменьшение второй ($ЛВП_2$) субфракций липопротеидов высокой плотности косвенно может указывать на снижение активности фермента ЛХАТ, отвечающего за процессы эстерификации свободного ХС в ЛВП и превращение $ЛВП_3$ в $ЛВП_2$. Важно подчеркнуть, что данный дефект ферментативной системы формируется уже у больных с ИМС и нормолипопротеидемией и, по-видимому, является главной причиной гипоальфахолестеринемии при всех клинических вариантах течения ХГН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Г.И., Стороженко А.А. Состояние липидного обмена при остром и хроническом гломерулонефрите // Клин. мед.—1974.—Т. 52, № 1.—С. 70—74.

2. Бугрий Т.В. Нарушения липидного обмена у больных хроническим нефритом с гипертоническим и нефротическим синдромами и возможные пути их фармакологической коррекции // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982.

3. Житная В.И., Людвичек И.А. Алгоритм типирования гиперлипопротеидемий // Врач. дело.—1978. — № 1.—С. 17—20.

4. Климов А.Н., Ганелина И.Е. Фенотипирование гиперлипопротеидемий: Метод. реком.—М., 1975.

5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии.—Минск: Беларусь, 1982.—366 с.

6. Митрофанова О.В., Куликова А.И. Состояние фосфолипидов крови при ХГН // Сб. материалов раб. совещ. нефрологов С.-Запада России (Санкт-Петербург, 16 мая 1996 г.).—СПб., 1996.—С. 72—76.

7. Неверов Н.И., Иванов А.А. Гиперлипидемия и гломерулосклероз при нефропатиях: клинико-морфологические сопоставления // Тер. арх.—1994.—Т. 66, № 7.—С. 73—76.

8. Неверов Н.И., Иванов А.А., Северина Э.С. и др. Морфологические аспекты нефротической гиперлипидемии // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 6.—С. 33—37.

9. Неверов Н.И., Козлова Р.И., Виноградова И.В. и др. Гипотензивная терапия и содержание липидов в крови больных хроническим нефритом с артериальной гипертонией // Тер. арх.—1989.—Т. 61, № 6.—С. 123—126.

10. Никульчева Н.Г., Перова Н.В. Типы дислипопротеидемий в популяциях мужчин 40—59 лет Москвы и Ленинграда // Дислипопротеидемии и ишемическая болезнь сердца / Под ред. Е.И.Чазова, А.Н.Климова: АМН СССР.—М.: Медицина, 1980.—С. 179—190.

11. Новиков В.Т., Байматова Д.Д., Козлова Р.И. и др. Содержание основных классов липидов в сыворотке крови у больных с почечным гипертоническим синдромом // Тер. арх.—1985.—Т. 57, № 6.—С. 103—105.

12. Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Анищенко В.М. Оценка показателей метаболизма липидов у больных с хронической почечной недостаточностью // Врач. дело. — 1981.—№ 1.—С. 32—35.

13. Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Анищенко В.М. Изменение метаболизма липидов в эволюции гломерулонефрита // Врач. дело. — 1981.—№ 8.—С. 85—88.

14. Смирнов А.В. Клиническое значение и характеристика дислипидемий при различных клинико-морфологических вариантах гломерулонефрита // Дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1985.

15. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Демьянович Е.Ю., Ракитянская И.А. Участие гиперлипопротеидемии в прогрессировании склеротических процессов при гломерулонефрите // 3-я Конф. нефрологов Северо-Запада РСФСР (Новгород, 17—18 октября 1991 г.).—С. 218.

16. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Ракитянская И.А., Травкина Е.С. Гиперлипопротеидемия как фактор прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 11.—С. 45—48.

17. Тареева И.Е., Полянцева Л.Р., Кутырина И.М. Нефротический синдром: этиология, патогенез, клиника // Клин. мед.—1993.—Т. 71, № 1.—С. 47—51.

18. Титов В.Н., Бренер Е.Д., Халтаев Н.Г. и др. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в α-липопротеидах // Лаб. дело.—1979.—№ 1.—С. 36—41.

19. Титов В.Н., Герасимова Е.А., Щербакова И.А., Джумаев Д.С. Липидный состав липопротеидов плазмы крови при первичных и вторичных гиперлипидемиях // Тер. арх.—1976.—Т. 48, № 9.—С. 66—73.

20. Шульцев Г.П., Мутина Е.С. Изменение липидного обмена при некоторых заболеваниях почек // Тер. арх.—1969.—Т. 41, № 4.—С. 35.

21. Abell L.L., Levy B.B., Brodie B.B., Kendall F.E. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity // J. Biol. Chem.—1952.—Vol. 195, № 1.—P. 357—366.

22. Anderson Sh., Kennefick T.M., Brenner B.M. Renal and systemic manifestation of glomerular disease / The Kidney / Ed. by B.M.Brenner, 5-th ed.—1996.—Vol. II.—P. 1981—2010.

23. Anderson S., Meyer T.W., Brenner B.M. The role of hemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease // J. Urol.—1985.—Vol. 133, № 3.—P. 363—368.

24. Attman P.O. Hyperlipoproteinemia in renal failure: pathogenesis and perspectives for intervention // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8.—P. 294—295.

25. Attman P.O., Alaupovic P., Tavella M., Knight-Gibson C. Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipoprotein density classes in patients with chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11, № 1.—P. 63—69.

26. Attman P.O., Gustafson A. Lipid and carbohydrate metabolism in uraemia // Europ. J. Invest.—1979.—Vol. 9, № 4.—P. 285—291.

27. Chan M.K., Varghese Z., Moorhead I.F. Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation // Kidney Int.—1981.—Vol. 19, № 5.—P. 625—637.

28. Curry M.D., Gustafson A., Alanpovic P., McConatty W.J. Electroimmuno-diffusion assay evaluated for quantification of human apolipoprotein B // Clin. Chem.—1978.—Vol. 24, № 2.—P. 280—286.

29. Ewing A.M., Freeman N.K., Lindgren F.T. The analysis of human serum lipoprotein distribution // Adv. Lipid Res.—1965.—Vol. 3.—P. 25—61.

30. Fredrickson D.C., Levy B.I., Lees R.S. Fat transport in lipoproteins: An integrated approach to mechanism and disorders // New Engl. J. Med.—1967.—Vol. 276, № 1.—P. 148—167.

31. Glassock R.J. Syndromes of glomerular disease / Textbook of Nephrology / Ed. by S.G.Massry, R.J.Glassock. 3rd ed.— Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.—Vol. 1, Ch.41.—P. 681—764.

32. Glassock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. Primary glomerular disease / The Kidney / Ed. by B.M.Brenner, F.C.Rector. 5-th ed.—1996.—P. 1392—1497.

33. Gottfried S.P., Rosenberg B. Improved manual spectrophotometric procedure for determination of serum triglycerides // Clin. Chem.—1973.—Vol. 19, № 9.—P. 1077—1078.

34. (Haller B.H., Hanefeld M., Jaross W.) Галлер Г., Ганефельд М., Яросс В. Нарушения липидного обмена: Диагностика, клиника, терапия / Пер. с нем.— М.: Медицина, 1979.— 335 с.

35. Joles J.A., van Tol A., Jansen E.H.J.M. et al. Plasma lipoproteins and renal apolipoproteins in rats with chronic adriamycin nephrosis // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8, № 9.—P. 831—838.

36. Joven J., Vilella E., Ahmad S. et al. Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease // Kidney Int.—1993.—Vol. 43, № 2.—P. 410—418.

37. Kane J.P. A rapid electrophoretic technique for identification of subunit species of apoproteins in serum lipoproteins // Anal. Biochem.—1973.—Vol. 54.—P. 350—364.

38. Moorhead J.F., Chan M.K., El-Nahas M., Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease // Lancet.—1982.—Vol. 2, № 8311.—P. 1309—1311.

39. Saku K., Sata T., Naito S., Fukushima K., Takebayashi S., Arakawa K. Apolipoproteins in human biopsied nephrotic kidneys // Int. Urol. and Nephrol.—1988.—Vol. 20.—P. 429—438.

40. Short C.D., Durrington P.N., Mallick N.P. et al. Serum lipoprotein(a) in men with proteinemia due to idiopathic membranous nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant.—1992.—Vol. 7, Suppl.1.—P. 109—113.

41. Sparks C.E., Marsh J.B. Very low density lipoprotein catabolism in experimental nephrosis // Fed. Proc.—1978.—Vol. 37, № 6.—P. 1321.

42. van Gooz H., van der Horst M.L.C., Admosoerodjo J. et al. Apolipoproteins in experimental nephrotic syndrome // Kidney Int.—1992.—Vol. 42, № 5.—P. 1284—1285.

43. Warwick G.L., Packard C.J. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome // Nephrol.Dial.Transplant.—1993.—Vol. 8, № 5.—P. 385—396.

44. Watanabe Y., Ozaki I., Yoshida F. et al. A case of nephrotic syndrome with glomerular lipoprotein deposition with capillary ballooning and mesangiolysis // Nephron.—1989.—Vol. 51, № 2.—P. 265—270.

45. Wheeler D.C. Lipids – what is the evidence for their role in progressive renal disease? // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 1.—P. 14—16.

46. Wheeler D.C., Varghese Z., Moorhead J.F. Hyperlipidemia in nephrotic syndrome // Amer. J. Nephrol.—1989.—Vol. 9, Suppl.1.—P. 78—84.

Поступила в редакцию 19.05.98 г.