

Искандерова С.Дж.¹, Кулдашев Т.А.², Балтабаев С.А.³, Туйчиева М.Ю.⁴©

¹Д.м.н. профессор, кафедра ревматология и нефрология, Ташкентский институт усовершенствования врачей; ²соискатель, заведующий отделения «Нефрология и гемодиализа», Наманганское городское медицинское объединение;

³к.м.н., доцент, кафедра физической культуры и спорта, Наманганский государственный университет;

⁴соискатель, врач ординатор, отделение «Нефрология и гемодиализа», Наманганское городское медицинское объединение, Республика Узбекистан

ФАКТОРЫ ХРОНИЗАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Аннотация

В статье изучено состояние метаболических и иммунологических факторов, сохраняющихся нарушений у больных хроническим пиелонефритом в стадии обострения и ремиссии. Результаты исследования показывают, что эти нарушения способствуют поддержанию хронического дегенеративно-воспалительного процесса в почках и развитию нефросклероза.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит в стадии обострения и ремиссии, система перекисное окисление липидов.

Keywords: chronic pyelonephritis in the acute phase and remission, the system lipid peroxidation-antioxidant activity, cellular and humoral immunity.

Хронический пиелонефрит (ХП) относится к числу прогрессирующих нефропатий. Рецидивирующее течение ХП, воспалительно-дегенеративные изменения тубулоинтерстициального аппарата на фоне хронического инфекционного воспаления в мочевыводящих путях, определяют возможность частых срывов во время ремиссии. В комплексе факторов, влияющих на прогрессирование заболевания, большое значение имеют нарушения липидного обмена – дислипидемия (ДЛП), а также дисбаланс в системе «перекисное окисление липидов (ПОЛ)» – антиоксидантная защита или активность (АОА) [1,43; 2,77; 3,56; 4,47].

Существенное значение в развитии и прогрессировании заболевания придается несостоятельности защитных иммунологических механизмов. Обострение ХП сопровождается угнетением гуморальных и клеточных факторов неспецифической резистентности (дисиммуноглобулинемией, изменением Т и В-лимфоцитов, снижением фагоцитарной активности нейтрофилов). Выраженность вторичного иммунодефицита определяет тип течения заболевания (обострение или клиническая ремиссия) [4,48; 5,86].

Надежным маркером любого воспаления может служить уровень С-реактивного белка в сыворотке крови (СРБ). Повышение его концентрации указывает на персистенцию хронического деструктивно-воспалительного процесса в организме. Поэтому представляется интересным изучение состояния липидного обмена, интегральных показателей системы перекисного окисления липидов антиоксидантной активности, клеточного и гуморального звеньев неспецифической резистентности, уровня СРБ при ХП в стадии обострения и стадии клинической ремиссии.

Целью исследования явилось комплексное изучение состояния метаболических факторов прогрессирования заболевания на фоне изменений неспецифической резистентности при ХП в стадиях обострения и ремиссии.

Для достижения поставленной цели, были определены следующие задачи:

- определение состояния липидного обмена;
- интегральная оценка ПОЛ и АОА;
- определение сдвигов в системе клеточного и гуморального звеньев иммунитета и уровня СРБ при обострении и ремиссии ХП.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 129 больных ХП в возрасте 16-68 лет, средний возраст $45,6 \pm 3,6$ лет. Из них диагностировано у 87 стадия обострения с различной степенью активности процесса, у 42 –клинической ремиссии. Женщин было 90 человек (69,8 %), мужчин – 39 (30,2 %).

Диагноз верифицирован с помощью клинико-инструментальных и лабораторных данных.

Состояние липидного обмена было изучено по уровню общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле $\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$. Нормальные значения указанных параметров принимали в следующих пределах: $\text{ОХС} < 5,2$ ммоль/л, $\text{ХС-ЛПОНП} < 3,36$ ммоль/л, $\text{ХС-ЛПВП} > 1,0$ ммоль/л (критерии ВОЗ, 2003 г) [6].

Интенсивность ПОЛ оценивали по увеличению продукта пероксидации-малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови, а уровень антирадикальной защиты определяли по интегральному показателю АОА в плазме крови [7,60].

Концентрацию СРБ определяли в сыворотке крови турбодиметрическим методом с помощью автоанализатора Hospitex Diagnostics. За нормальные показатели приняты $\text{СРБ} < 5$ мг/л, в среднем $2,3 \pm 0,6$ мг/л.

Неспецифическая резистентность была изучена по показателям содержания лимфоцитов в периферической крови, Т лимфоцитов (CD3+) (по Жондал), регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+) и супрессоров (CD8+) (по Моретта), общий пул В-лимфоцитов (CD19+) (по Е.Р.Кудрявцева). Концентрацию показателей гуморальной защиты (иммуноглобулинов А, М, G) определяли в сыворотке крови иммунотурбодиметрическим методом с помощью ИФА.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере IBM PCat в программе Microsoft Excel. При анализе полученных результатов определяли средние величины (М), ошибку их репрезентативности (m). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У больных ХП в стадии обострения выявлены значительные нарушения липидного обмена (таблица-1). Так, уровень ОХС был повышен у 70 из 87 человек (80,4 %), в пределах нормы – у 17 (19,6 %), составляя в среднем $6,1 \pm 0,28$ ммоль/л ($p < 0,05$ в сравнении с референсной нормой).

Таблица-1

Показатели липидного обмена у больных хроническим пиелонефритом

Нормальные показатели (ммоль/л)	Средние нормальные показатели (ммоль/л)	Больные ХП в стадии	
		обострения (n = 70)	ремиссии (n=59)
ОХС=3,0-5,2	$4,0 \pm 0,12$	$6,1 \pm 0,28^*$	$5,6 \pm 0,24^*$
ТГ=0,5-2,2	$1,3 \pm 0,08$	$2,4 \pm 0,4^*$	$1,9 \pm 0,2^*$
ХС-ЛПВП=0,9-2,2	$1,4 \pm 0,13$	$0,8 \pm 0,15^*$	$1,0 \pm 0,21^*$
ХС-ЛПОНП=0,3-1,0	$0,5 \pm 0,03$	$1,4 \pm 0,12^*$	$1,1 \pm 0,08^*$
ХС-ЛПНП=0,7-4,1	$2,5 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,8^*$	$4,0 \pm 0,7^*$
ИА	$0,9 \pm 2,4$	$6,2 \pm 1,4$	$4,8 \pm 1,1^*$

Примечание: * Показатель достоверности $P < 0,05$

Содержание ТГ было повышенным у 42 больных (57,1%), в пределах нормы – у 38 (42,9 %), равняясь в среднем $2,4 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,05$). Содержание ХС-ЛПВП было сниженным, равняясь в среднем $0,8 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,05$), при этом у 56 (80 %) он был снижен, 14 (20 %) - в пределах нижней границы нормы; ХС-ЛПОНП был повышенным, составлял в среднем $1,4 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,05$), при этом у 45 (64,3%) человек он был повышенным, у 25 (35,74%) соответствовал верхней границы нормы; ХС-ЛПНП также был повышенным, в среднем равнялся $4,6 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,05$), у 49 (70%) его уровень превышал норму, ИА в целом по группе был достоверно выше ($6,2 \pm 1,4$ $p < 0,05$), чем в контроле.

У больных ХП в стадии ремиссии в целом сохранялись нарушения липидного обмена. Так, содержание ОХС в целом по группе оставалось повышенным ($5,6 \pm 0,23$ ммоль/л, $p < 0,05$), незначительно отличаясь от показателей в стадии обострения. Величина ТГ была относительно ниже, чем при обострении ХП, но оставалась повышенной в сравнении с нормой. Холестерин ЛПВП оставался в низких пределах ($p < 0,05$ в сравнении с нормой), межгрупповая разница была недостоверной. Содержание ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП недостоверно отличалось от показателей в стадии обострения, оно также были выше, чем в норме. Соответственно, ИА был выше, чем в норме ($p < 0,05$).

Выраженные нарушения в содержании липидов сыворотки крови сопровождались дисбалансом в системе ПОЛ-АОА. Это было видно по уменьшению суммарной АОА плазмы крови и нарастанию МДА эритроцитов. Так, при обострении ХП соотношение АОА было снижено до 25,4%, при ремиссии до 57,6 %. Показатели МДА были повышенными при активном течении болезни ($8,7 \pm 1,5$ мкмоль/г Нв) и имели тенденцию к нормализации при клинической ремиссии ($6,5 \pm 2,1$ мкмоль/г НВ, $p > 0,05$). Соответственно, коэффициент МДА/АОА был более высоким при обострении процесса ($0,41 \pm 0,08$), чем при ремиссии ($0,35 \pm 0,06$ $p > 0,05$). Полученные данные свидетельствовали об активации ПОЛ и угнетении антиоксидантной защиты при ХП, наличии оксидативного стресса в периоде обострения и клинической ремиссии, что ведет к повреждению тканей в результате избыточного образования оксидантов.

При обострении ХП показатели СРБ были повышенными у большинства больных (92,8%), средняя величина была равна $9,5 \pm 1,2$ мг/л (пределы колебаний при повышенных цифрах СРБ составляли 6,1-12,4 мг/л). В стадии ремиссии у 25 (42,4%) из 59 больных ХП показатели СРБ были повышенными и колебались в пределах 5,3-9,8 мг/л. В целом средняя величина СРБ была достоверно выше ($6,7 \pm 1,1$ мг/л, $p < 0,05$), чем в контроле.

Полученные данные свидетельствовали о сохраняющейся активности дегенеративно-воспалительных процессов в почках, даже при клинической ремиссии.

У больных ХП в стадии обострения показатели неспецифической резистентности были изменены в различной степени. Так, отмечено количественное снижение содержания лимфоцитов в периферической крови на 27,1%, содержание Т лимфоцитов (СД3+) было снижено на 32,4%, содержание регуляторных субпопуляций – Т лимфоцитов-хелперов (СД4+) и супрессоров (СД8+) было снижено на 14,4%, 24,3% соответственно, ИРИ был выше на 17,5% в сравнении с нормой. Содержание общего пула В-лимфоцитов (СД19+) также было снижено (на 46,6%). Показатели гуморальной защиты были изменены в различной степени. Отмечено увеличение IgA на 130,6 %, IgM на 107,5%, IgG на 70%. Анализ состояния клеточного и гуморального иммунитета выявил зависимость их параметров от тяжести клинической картины и частоты обострений в прошлом.

В стадии ремиссии у больных ХП показатели аутоиммунитета зависели от длительности заболевания. Индивидуальные колебания были достаточно широки, но общая тенденция к снижению количества Т и В лимфоцитов сохранялась, что свидетельствовало об истощении защитных механизмов. Повышенные цифры содержания

иммуноглобулинов у части больных в стадии ремиссии ХП снизились до пределов нормы, но у большинства больных они оставались повышенными. Поэтому средние величины IgA, IgM, IgG имели лишь тенденцию к нормализации, не имеющую достоверность: они были выше нормы соответственно на 96,8%, 87,2%, 61%.

Таким образом, при ХП в стадии обострения имелась выраженная ДЛП, проявившаяся в увеличении содержания ОХС, Тг, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП и снижении ХС-ЛПВП, что сопровождалось увеличением коэффициента атерогенности. Наряду с этим, у больных ХП была нарушена система ПОЛ-АОА с повышением процессов пероксидации (повышением МДА) и снижением антиоксидантной защиты (снижение АОА). Сдвиги всех указанных параметров были достоверны.

Антиоксидантная защита крови способна противостоять ПОЛ, снижение ее интегрального показателя АОА говорит об истощении суммарной защиты организма от пероксидации, что подтверждается увеличением содержания вторичного продукта пероксидации МДА в эритроцитах и повышением коэффициента МДА/АОА. Даже в состоянии ремиссии сохраняются изменения липидного гомеостаза и неустойчивость системы ПОЛ-АОА.

Истощение АОА плазмы крови предполагает сниженную резистентность организма, скрытый или вялотекущий воспалительный процесс, с недостаточностью защитных реакций. Больные с частыми обострениями ХП составляют группу повышенного риска по формированию склеротических процессов в почечной ткани. Выявленная ДЛП приводит к повреждению капилляров клубочков и отложению липидов в мезангиальных клетках. Последние связывают и окисляют ЛПНП, что ведет к пролиферации мезангии и развитию нефросклероза. Фильтрующиеся в клубочках липопротеины осаждаются в канальцах, индуцируют и поддерживают тубулоинтерстициальные воспалительные процессы, склероз интерстиция и развитие ХПН [8,60]. Нарушение обмена липидов, активация ПОЛ в мембранах эндотелиальных структур, приводящие к потере их функциональной активности за счет дестабилизации их липидного бислоя и нарушения трансмембранного транспорта ионов, также является одним из механизмов развития ХП [2,76; 3,57; 5,88].

При ремиссии ХП также имеет место ДЛП и нарушение системы ПОЛ-АОА. Но лица с ХП в стадии ремиссии не представляют однородной массой. Это подтверждается и клинико-лабораторными данными. Вероятно, срывы адаптации и рецидивы обострения ХП, связаны также с иммунными нарушениями, поддерживающими воспаление. Показатели маркера воспаления СРБ были повышенными при обострении и ремиссии ХП.

Как известно, иммунный ответ в пределах клубочкового эпителия, регулируется преимущественно Т-хелперными клетками CD4+. Подавление Т клеточного звена свидетельствует о неблагоприятном развитии инфекционного процесса с формированием значительного числа осложнений, когда формируются симптомы Т-лимфоцитопении [5,86].

Следует отметить, что высокие цифры сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM при ХП в активной фазе процесса являются отражением не только гуморальных механизмов аутоиммунитета, но и итогом активации антигенами ответственных инфекционных возбудителей. Это особенно заметно при феномене угнетения интенсивности защитных реакций со стороны В-звена (CD19+) иммунитета при развитии ХП или его обострении [8,59; 9,13].

В большинстве случаев при ХП клинические симптомы обострения исчезают быстрее, чем ликвидируются метаболические и морфофункциональные нарушения. Сохраняющиеся метаболические и иммунологические нарушения способствуют поддержанию хронического дегенеративно-воспалительного процесса в почках и развитию нефросклероза.

«Выводы»

1. У больных ХП в стадии обострения выявлены выраженные нарушения липидного обмена, сопровождающиеся повышением содержания ОХС, ТГ, ЛП ОНП и ЛПНП и снижением ЛПВП, что сопровождается повышением коэффициента атерогенности.
2. Выявленная ДЛП сохранялась у больных ХП в стадии клинической ремиссии.
3. Содержание вторичного продукта пероксидации МДА было повышенным в различной степени и в стадии обострения, и в стадии клинической ремиссии, что сопровождалось снижением АОА крови.
4. Показатели клеточного звена аутоиммунитета были снижены, показатели гуморального звена превышали нормальные величины.
5. Сохраняющиеся при ремиссии изменения липидного обмена, напряжение системы ПОЛ-АОА, нарушения иммунного статуса, повышение уровня СРБ могут служить факторами хронизации воспалительно-дегенеративного процесса при ХП и развития нефросклероза.

Литература

1. Ф.А.Тугушева, И.Н. Зубина. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек. //Нефрология. -2009. -№3. –С. 42-48.
2. И.Б.Колина, Е.В.Ставровская, Е.М.Шилов. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек. //Тер. архив. -2004. -№9. –С. 75-78.
3. Е.В.Рудниченко, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко. Нарушения обмена липидов и системы пероксидации у больных хроническим пиелонефритом. //Клиническая медицина. -2006. -№5. –С. 54-58.
4. И.Гордюшина, Р.Савченко, М.Романцов, А. Коваленко. Оценка перексидантной и антиоксидантной системы у больных хроническим пиелонефритом и гломерулонефритом. //Врач. -2003. -№13 (3). –С. 47-48.
5. Е.Б.Мазо, Д.И.Винницкий, В.А. Литвинов и соавт. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и их клинико-диагностическая значимость. //Тер. архив. -2007. -№1. –С. 85-89.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. М.; 2004.
7. М.С.Гончаренко. Методы оценки перекисного окисления липидов. //Лаб. Дело. -1985. -№1. –С. 60-61.
8. Р.К.Дадабаева, А.Г.Гадаев, И.А.Ибрагимов. Коррекции иммуномодулином нарушений иммунитета у женщин фертильного возраста, больных хроническим пиелонефритом. //Нефрология. -2000. -№4 (3). –С 58-61.
9. В.Литвинов, Н.Черепяхина, А.Санаев. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и принципы клинической иммунодиагностики. //Врач. -2008. -№1. –С. 12-17.