

пребывания после РУ на 3-12-е сутки (средний койко-день 6). Стенты удаляли стационарно и амбулаторно через 7-30 суток. После ДУВЛ общая длительность пребывания в больнице за две госпитализации составила 10-18 суток, а сроки возвращения к обычной жизни составили от 20 до 45 суток.

При ультразвуковом исследовании и экскреторной урографии у всех больных получена удовлетворительная проходимость мочевых путей, за исключением 5 больных, где через месяц после операции отмечены признаки нарушения уродинамики.

Анализ результатов этих операций показал, что после РУ сроки пребывания в больнице по сравнению с открытой операцией и ДУВЛ значительно меньше. Несмотря на малую инвазивность ЧПНС и ДУВЛ у этой кате-

гории больных значительно удлиняются сроки выздоровления.

#### **Выводы**

Ретроперитонеоскопическая уретеролитомия является эффективным, малоинвазивным и безопасным методом лечения камней мочеточника, осложнившихся обструктивным пиелонефритом. Основные преимущества этого способа: малая травматичность, быстрый доступ к забрюшинному пространству и хорошая визуализация структур почки и верхних мочевых путей, отсутствие проникновения в брюшную полость и минимальный риск повреждения органов брюшной полости. Метод может применяться как альтернативу открытой операции и ДУВЛ при обструктивном пиелонефрите.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Кадыров Зиэратшо Абдуллоевич** – д.м.н., профессор кафедры хирургии и онкологии с курсом урологии РУДН, ул. Миклухо-Маклая 11. Вед. науч. сотр. ФГУ НИИ Урологии, 3-я ул. Парковая 51. e-mail: ziertasho@yandex.ru.

**Сулейманов Сулейман Исрафилович** – к.м.н., доцент кафедры хирургии и онкологии с курсом урологии РУДН, ул. Миклухо-Маклая 11. e-mail: suleiman@buson.ru.

**Торосьяни Артур Сергеевич** – соискатель кафедры хирургии и онкологии с курсом урологии РУДН, ул. Миклухо-Маклая 11.

**Нусратуллов Исмоил Ибодуллоевич** – аспирант кафедры хирургии и онкологии с курсом урологии РУДН.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Колпаков И. С., Мочекаменная болезнь. М.: Издательский центр "Академия", 2006.- 200 с.
2. Теодорович О.В., Забродина Н.Б., Гаджиев А.Н. Двухэтапное лечение уретеролитиаза, осложненного гнойным пиелонефритом // Матер. Пленума Правл. Всерос. общ. урол. Сочи, апр. 2003 г. М., 2003.- 112-114.
3. Теодорович О.В., Луцевич О.Э., Забродина Н.Б., Галлямов Э.А., Глухарёв А.М. Ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия и её место в лечении уретеролитиаза // Материалы первого Российского конгресса по эндоурологии. Москва — 2008.- С. 56-57.
4. Feyaerts A., Rietbergen J., Navarra S., Vallancien G., Guillonnetau B. // Laparoscopic Ureterolithotomy for Ureteral Calculi. Eur Urol 2001; 40: 609-613.
5. 122. Gill I.S., Clayman R.V., Albala D.M. et al. Retroperitoneal and pelvic extraperitoneal laparoscopy: an international perspective. Urology 1998; 52:566.

УДК 616.613-003.7-06:616.61-002.3]-008.939.15-074

© Н.И. Казеко, В.А. Жмуров, С.В. Хилькевич, 2011

Н.И. Казеко, В.А. Жмуров, С.В. Хилькевич

### **СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ В МЕМБРАНАХ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ВТОРИЧНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

*ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», г. Тюмень*

Нами проведено исследование цитомембран интерстициальной ткани мозгового слоя почек, полученной путем прижизненной биопсии почечной ткани при проведении пиелолитотомии у 46 больных мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом. Структуру биоптата изучали с помощью гистологического исследования при традиционных методах окраски. Содержание основных фракций фосфолипидов и холестерина в цитомембранах почечной ткани определяли методом тонкослойной хроматографии. Полученные нами результаты свидетельствуют о значительных изменениях липидной фазы цитомембран нефрона у больных мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом. Наблюдалась структурная дестабилизация липидного биослоя цитомембран почечной ткани в ответ на вызванное микробами воспаление. Таким образом, использование мембраностабилизирующих препаратов обосновано при лечении пациентов с вторичным пиелонефритом и мочекаменной болезнью.

**Ключевые слова:** липидная фаза цитомембран нефрона, пиелонефрит.

N.I. Kazeko, V.A. Zhmurov, S.V. Khilk'evich

### **LIPIDS CONTENT IN RENAL TISSUE MEMBRANES IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS AND SECONDARY PYELONEPHRITIS**

We studied cytomembranes of the interstitial tissue of renal medullary layer obtained by lifetime biopsy of renal tissue in the course of pyelolithotomy in 46 patients with urolithiasis and secondary pyelonephritis. Biopsy structure was controlled by histological methods using standard staining. Basic phospholipids and cholesterol fractions in renal tissue cytomembranes were assayed in thin layer chromatography. The findings have showed significant changes in a nephron cytomembrane lipid phase in patient with urolithiasis and secondary pyelonephritis. There was a structural rearrangement of lipid biolayer of renal tissue cell membranes in

response to microbial inflammation. Thus, use of membrane-stabilising drugs are grounded in patients with secondary pyelonephritis and urolithiasis.

**Key words:** nephron cytomembrane lipid phase, pyelonephritis.

Мочекаменная болезнь и вторичный пиелонефрит занимают важное место в структуре заболеваний почек и остаются актуальной проблемой уронефрологии. Связано это прежде всего с тем, что данные заболевания чаще всего встречаются среди лиц молодого, трудоспособного возраста и приводят к формированию хронической почечной недостаточности и инвалидизации [1].

Повышение эффективности диагностики ранних стадий, разработка патогенетических способов терапии и профилактики мочекаменной болезни и вторичного пиелонефрита являются актуальной проблемой уронефрологии.

В настоящее время высказано мнение, что в патогенезе мочекаменной болезни и вторичного пиелонефрита важную роль играют мембранопатологические процессы, в частности процессы перекисного окисления липидов, дефицит антиоксидантов, которые реализуют свое патологическое действие в очаге кристаллообразования и воспаления [2-4]. Несмотря на широкий спектр выявленных патологических факторов при развитии пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни, некоторые вопросы, касающиеся конкретных механизмов мембранодестабилизации, приводящих к прогрессированию данного заболевания, недостаточно хорошо изучены и требуют дальнейшего уточнения.

Предполагается, что в основе камнеобразования в почечной ткани лежат процессы дестабилизации клеточных мембран с высвобождением свободных азотистых оснований (серина, этаноламина), которые являются метаболическими предшественниками оксалатов [5]. В то же время непосредственные механизмы дестабилизации клеточных мембран у больных мочекаменной болезнью остаются малоизученными [3].

В настоящее время доказано существование особого вида повреждения клеточных мембран – кальцифицирующей мембранопатии [6].

В последние годы установлено, что активность мембранных рецепторов зависит от структуры, качественного состава мембранных липидов, состава электролитов по обе стороны цитоплазматической мембраны и множества других факторов, в том числе врожденных и генетических изменений белковых молекул [7-11].

К настоящему времени достаточно полно изучены морфологические особенности мембранопатий, иммунологические механизмы повреждения цитомембран нефрона, некоторые биохимические аспекты мембранопатологических процессов в почках. В то же время клиническая нефрология располагает скудными данными о базисных механизмах, лежащих в основе повреждения клеточных мембран при заболевании почек.

Перечисленный круг вопросов, связанных с процессом камнеобразования и развития вторичного пиелонефрита, поиск методов их коррекции путем воздействия на физико-химическое состояние мембран клеток, устранением и предупреждением рецидивирующего течения болезни определяет актуальность исследования.

#### **Материал и методы**

Нами проведено исследование цитомембран интерстициальной ткани мозгового слоя почек, полученной путем прижизненной биопсии почечной ткани у 46 больных мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом. Цитоплазматические мембраны почечной ткани выделяли по методу T. Dousa [12].

Для уточнения состояния цитомембран почечной ткани проводили исследования биоптатов почек, полученных у здоровых лиц, которыми выполнена нефрэктомия в связи с травмой почки. У больных мочекаменной болезнью, осложненной вторичным пиелонефритом, забор почечной ткани (мозговой слой почек) проводили во время операции пиелолитотомии специальной иглой для биопсии. Структуру биоптата контролировали с помощью гистологического исследования при традиционных методах окраски. Биоптаты почек заливали в парафин. Парафиновые среды окрашивали гематоксилином и эозином, проводили реакцию Коссы для выявления солей кальция. Биоптат, в котором определяли фосфолипиды и холестерин, взвешивали и гомогенизировали. Далее проводили выделение плазматических мембран путем центрифугирования в градиенте плотности сахарозы и экстрагирование липидов. Содержание основных фракций фосфолипидов и холестерина в цитомембранах почечной ткани определяли методом тонкослойной хроматографии [12-13].

Анализ данных проводили с использованием статистических пакетов SPSS (Windows, версия 7.5.2) и Statistica (версия 5.7.7).

При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц Microsoft-Excel 2000. Тестирование параметров распределения осуществляли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовали непарный критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни. Непрерывные переменные представлены в виде  $M \pm m$  (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего) независимо от использовавшегося критерия. Разли-

чия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты исследований содержания фосфолипидов в цитоплазматических мембранах почечной ткани представлены в таблице. Как следует из таблицы, у больных мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом в мембранах почечной ткани существенно снижено содержание общих фосфолипидов по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Таблица

Содержание (в мкмоль на 1 г ткани) фосфолипидов и холестерина в биоптатах почек у здоровых и больных мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом ( $M \pm m$ ).

Показатель	Здоровые лица (n=16)	МКБ и вторичный пиелонефрит (n=46)	P
Лизофосфатидилхолин (ЛФХ)	0,55±0,14 (3,3%)	2,15±0,23 (19,5%)	<0,001
Фосфатидилсерин	3,12±0,10 (18,7%)	2,66±0,26 (24,0%)	
Сфингомиелин	4,80±0,24 (28,8%)	2,70±0,23 (24,5%)	
Фосфатидилхолин (ФХ)	5,17±0,32 (31,03%)	2,15±0,22 (19,5%)	<0,001
Фосфатидилэтаноламин	3,02±0,41 (18,0%)	1,40±0,16 (12,7%)	<0,001
Общие фосфолипиды (ОФ)	16,66±0,34 (100%)	11,0±0,11 (100%)	<0,01
Свободный холестерин (СХ)	12,44±0,18 (74,7%)	8,90±0,12 (60,6%)	<0,05
Эфиры холестерина (ЭХ)	4,20±0,20 (25,3%)	5,80±0,11 (39,4%)	<0,05
Общий холестерин (ОХ)	16,64±0,25 (100%)	14,70±0,23 (100%)	<0,05
Отношение СХ/ЭХ	2,96	1,52	
Отношение ОХ/ОФ	1,0	1,33	
Отношение ЛФХ/ФХ	0,10	1,0	

Кроме того, необходимо отметить, что у больных значительно изменяется отношение лизофосфатидилхолин/фосфатидилхолин-1,0 против 0, 10 у здоровых. Это свидетельствует о значительном преобладании процессов дегградации фосфатидилхолина, в том числе, возможно, за счет высокой активности фосфолипазы  $A_2$ .

Следовательно, липидная фаза цитомембран почечной ткани (интерстициальная ткань) у больных мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом в значительной степени обеднена фосфатидилэтаноламином, сфингомиелином, фосфатидилхолином на фоне повышения относительного и абсолютного содержания агрессивного лизофосфатидилхолина.

Наряду с содержанием фосфолипидов в цитоплазматических мембранах почечной ткани нами исследовано содержание холестерина и его эфиров. Как следует из таблицы, у больных мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом в цитомембранах почечной ткани значительно снижено содержание общего холестерина за счет свободной фракции ( $p < 0,05$  по сравнению с группой здоровых лиц). При этом доля эфиров холестерина в цитоплазматических мембранах почечной ткани у больных существенно возрастает ( $p < 0,05$ ), о чем свидетельствует уменьшение

коэффициента - свободный холестерин/эфиры холестерина.

Следовательно, липидная фаза цитомембран почечной ткани у больных мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом обедняется свободным холестерином и обогащается его эфирами.

Полученные данные свидетельствуют о серьезных изменениях основных структурных компонентов цитоплазматических мембран почечной ткани у больных мочекаменной болезнью. При этом надо отметить, что у больных изменяется коэффициент холестерин / фосфолипиды в цитомембранах почечной ткани, который отражает структурно-функциональное состояние мембран в целом. Увеличение этого коэффициента (практически на 30%) может приводить к повышению микровязкости мембран [14], а также отражаться на других физических константах мембран, в первую очередь транспортных характеристиках, в том числе и транспорте ионов кальция.

### Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о значительных изменениях липидной фазы цитомембран нефрона у больных мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом. Эти результаты согласуются с данными, полученными при исследовании

липидов мочи у больных мочекаменной болезнью [2, 6]. Дестабилизация липидной фазы цитоплазматических мембран нефрона приводит к грубым изменениям структурно-функциональных характеристик мембраны с освобождением фосфолипидов и холестерина и развитием значительной липидурии. Обеднение мембранных структур нефрона липидами, в первую очередь фосфолипидами, нарушает транспортные характеристики мембран, уменьшает активность ферментов трансмембранного транспорта, способствует накоплению кальция внутри клетки. Кроме того, продукты деградации фосфолипидов могут стимулировать кристаллообразование и развитие асептических воспалительных процессов в почечной паренхиме [5, 15]. При морфологическом исследовании биоптатов почечной ткани выявлены изменения, характеризующиеся неравномерно выраженным склерозом межтубулярного вещества, очаговой лимфоидной инфильтрацией, склерозом стенки кровеносных сосудов. У ряда больных отмечалось расширение просвета собирательных трубочек с десквамацией покровного эпителия в них и с выпадением аморфных масс базофильной окраски, дающих положи-

тельную реакцию на кальций (окраска по Коссе). Выпавшие массы характеризовались неоднородностью структуры, что обуславливало разрушение базальных мембран трубочек и выпадение солей за их пределы. При обтурации просвета собирательных трубочек и канальцев отмечались кистозное расширение их проксимальных отделов, спадение и атрофия дистальных отделов. В случаях с более выраженной лимфоидной инфильтрацией стромы были более выражены ее склеротические изменения. Просветы канальцев и части собирательных трубочек были обтурированы гиалиновыми цилиндрами. Грубых структурных изменений со стороны клубочков в большинстве случаев не выявлено, однако в ряде случаев выявлялся склероз единичных почечных тел.

Следовательно, у больных мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом патогенез камнеобразования и воспаления очень тесно связан с процессами дестабилизации цитомембран нефрона, что находит свое отражение в клинических проявлениях заболевания и должно учитываться при проведении терапевтических и профилактических мероприятий.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Жмуров Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Тюменская медицинская академия.

**Казеко Николай Иванович**, д.м.н., профессор, главный уролог Тюменской области, кафедра хирургических болезней с курсом урологии ФПК и ППС, Тюменская медицинская академия.

**Хилькевич Станислав Викторович**, заведующий урологического отделения «2 ОКБ» г. Тюмень.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- Тиктинский О.А., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. – СПб. Питер. 2000.-379с.
- Жмуров В.А. Роль дестабилизации клеточных мембран и состояние антиоксидантных функций в патогенезе, клинических проявлениях и исходах гломерулонефритов у детей // Дисс. докт. мед. наук. – Тюмень. – 1985. – С. 353.
- Казеко Н.И. Клиническое значение исследования экскреции с мочой липидов и продуктов их метаболизма у больных метаболическими нефропатиями и вторичным пиелонефритом. // Дисс. канд. мед. наук. – Тюмень. – 1990. – 137 с.
- Цветчих В.Е. Переокисление липидов и трансмембранный транспорт у больных хроническим пиелонефритом // Урология и нефрология. – М. – 1989. – №6. – С. 31-34.
- Юрьева Э.А. Повреждение клеточных мембран при заболеваниях почек у детей // Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М. - 1979.- 42с.
- Вельтишев В.Е., Юрьева Э.А. Дизметаболические нефропатии. // Детская нефрология (Под редакцией Игнатовой М.С., Вельтишева Ю.Е.). – М., 1982. – С. 309-332.
- Бурлакова Е.Б. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. – М. – 1981. – С. 18-24.
- Гапон Л.И., Шафер М.Ж., Велижанина И.А. и др. Влияние натрийуретического гормона и изменений липидного спектра мембран эритроцитов на активность ферментов трансмембранного транспорта ионов у больных гипертонической болезнью // Тер. архив. – М. – 1990. – Т.62. – №2. – С. 40-43.
- Куликов В.Ю. и др. Гидроперекиси жирных кислот, флюоресцирующие продукты и концентрации токоферолов в тканях кроликов при действии на них холода. – Бюл. экспер. биологии. – 1980. – №12. – С. 681-682.
- Candrea E. Solubilisation of the human red-cell-membranes by lysolipids of various chain length//Experientia.-1990.-V.36.-№5.- p.531-533.
- Enkvetchakul B., Bottje W. et al. Compromised antioxidant status associated with ascites in broilers // Poultry Sci. – 1993. – 72:2272 Н 2280.
- Dousa T., Kempson S. Regulation of renal brush border membrane transport of phosphate // Miner and Electrolyte Metabol. – 1982. – Vol.7. – №3. – p.113-121.
- Мецлер Д. // Биохимия. М.: – Малинина. – 1980. – Т.2. – С. 92-101.
- Блох К. Некоторые соображения о структуре и функции стероидной молекулы // Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов. – М.: Медицина, 1983. – С. 10-18.
- Казеко Н.И., Жмуров В.А., Родоман В.Е., Осолков С.А. Мочекаменная болезнь и вторичный пиелонефрит. Современные аспекты диагностики и лечения. – Вектор Бук, Тюмень, 2002. – С. 172.