

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ЧАСТЬ I)

Н.В. Ромасько

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

В первой части статьи представлены результаты исследования нарушений липидного обмена у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом и без него. В ходе исследований были выявлены проатерогенные нарушения липидного обмена, наиболее выраженные в группе больных с нефротическим синдромом. Также было показано, что увеличение коэффициента соотношения ЛПНП/ЛПВП свидетельствует об активации процессов окисления липопротеидов, в результате чего они приобретают антигенные свойства и могут образовывать липидные иммунные комплексы, данные об исследованиях которых у больных с нефротическим синдромом будут представлены во 2-й части статьи.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические гломерулонефриты (ХГН) занимают одно из ведущих мест среди хронических заболеваний почек в нефрологической практике терапевта и семейного врача. Повышенное внимание к изучению этого заболевания связано с тем, что ХГН характеризуется неуклонным прогрессированием: начавшись, процесс постепенно приводит к склерозированию почечной ткани с потерей почечных функций. Высокая частота развития ХГН у пациентов молодого возраста с быстрым прогрессированием в хроническую почечную недостаточность (ХПН), приводящую к инвалидизации больных, ещё больше привлекает внимание к изучению механизмов развития ХГН. Хотя иммунные механизмы и регулирующие их медиаторы являются базисными механизмами клубочкового повреждения, ряд клинических и экспериментальных данных показывает, что дальнейшее прогрессирование ХГН во многом зависит от неиммунных факторов, поддерживающих изменения, вызванные иммунными механизмами. Среди неиммунных метаболических механизмов прогрессирования ХГН широко обсуждаются нарушения липидного обмена. Развитие у больных ХГН гипер- и дислипидемий приводит к более длительной циркуляции липопротеидов в крови, что обуславливает повышение их окисления [1,2]. Повреждение нефрона происходит либо путём захвата макрофагами изменённых липопротеидов с образованием «пенистых» клеток [1-3], либо прямого отложения липидов в почечном клубочке [5]. В результате окислительного повреждения липопротеиды приобретают аутоантигенные свойства [6,7]. Для удаления из организма изменённых липопротеидов происходит образование липопротеидсодержащих иммунных комплексов (ЛПИК) [1,8,9]. Изучение таких комплексов широко ведётся при атеросклерозе и показана их способность повышать экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия, повреждать интиму сосуда, откладываться в ней и запускать местную воспалительную и системную аутоиммунную реакции [6,7]. Учитывая, что и атеросклероз, и ХГН считаются хроническими иммуновоспалительными процессами [10, 11], можно предположить участие ЛПИК в развитии ХГН. Кроме того, ХГН является заболеванием с чётко выраженным иммунным генезом, в патогенезе которого хорошо изучена роль антител к базальной мембране клубочков (БМК) или циркулирующих иммунных комплексов [12], поэтому логично было бы исследовать вклад именно ЛПИК в развитие ХГН. Развитие нефротического синдрома (НС) значительно ухудшает

состояние больных ХГН и отражает остроту и тяжесть процесса. Несмотря на то, что НС по своему определению подразумевает повышение уровня холестерина в крови, для лучшего понимания механизмов его развития целесообразно исследовать изменения всего липидного спектра, приводящие к образованию ЛПИК, а также непосредственной роли ЛПИК в развитии НС у больных ХГН.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы явилось изучение характера и роли иммунологических особенностей нарушений липидного обмена в патогенезе НС у больных ХГН.

В первой части статьи нами будут представлены результаты исследования показателей липидного обмена у больных ХГН с наличием НС и без него и приведено обоснование полученных результатов. Вторая часть статьи будет посвящена результатам исследования ЛПИК, также будут обсуждены механизмы их образования, связь с характером нарушений липидного обмена, участие в развитии НС, и на основании этого сделаны выводы об их роли в патогенезе НС у больных ХГН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 82 больных хроническим ХГН: 56,3% мужчин и 43,7% женщин. Возраст больных находился в пределах от 15 до 72 лет. Больные были разделены на две группы: 1-ю группу составили 47 больных ХГН без НС, во 2-ю группу вошло 11 больных ХГН с НС. У всех больных азотовыделительная функция почек была сохранена. Третью группу, контрольную, составили 24 практически здоровых пациента в возрасте от 17 до 42 лет. Длительность заболевания у больных 1-й группы составила (9,1±8,2 лет), у больных 2-й группы – (5,9±7,2). Диагноз ХГН с НС устанавливался на основании жалоб больных, данных анамнеза, результатов объективного обследования (у 100% больных определялись отёки ног, лица, у 2 пациентов – асцит) и дополнительных методов исследования (протеинурия более 3,5 г/л белка в сутки, гипопроteinемия менее 55 г/л).

Всем больным проводили клинические анализы крови и мочи, исследование мочи по Нечипоренко и Зимницкому, определяли содержание креатинина и мочевины крови, исследовали клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию, определяли общий белок сыворотки крови, измеряли артериальное давление, снимали ЭКГ, проводили ультразвуковое исследование почек.

Данные лабораторных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика изучаемых групп больных ХГН (Me)

Группа / Критерий	Больные ХГН	Больные ХГН с НС	Контроль
СП (г/л)	0,3 (p=0,0001)	5,1 (p=0,0001)	
ОБ (г/л)	73 (p=0,002)	47,5 (p=0,0001)	77,5
СКФ (мл/мин)	104,7	120,5(p=0,04)	104,0
Реабсорбция (%)	99,0	98,5	99,2
(p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой)			

Все группы статистически значимо отличались между собой по уровню суточной протеинурии (СП) (p <0,05) и общего белка (ОБ) (p <0,05).

Исследование показателей липидного обмена: холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) проводилось энзиматическим колориметрическим методом с

использованием наборов реагентов фирмы «Ольвекс диагностика» (Санкт-Петербург). Расчёт ХС ЛПНП проводился по формуле W. Friedewald [1]: ХС ЛПНП = ОХС – ((ТГ: 2,2) + ХС ЛПВП) ммоль/л. Расчёт коэффициента атерогенности (КА) проводился по формуле [1]: КА = (ОХС – ХС ЛПВП)/ ХС ЛПВП.

ЛПИК, состоящие из ЛПНП, соединённых с IgA, IgM, IgG, исследовали в сыворотке крови иммуноферментным «сэндвич»-методом [13].

Для статистической обработки применялись методы непараметрической статистики в пакете программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения липидного обмена были выявлены более чем у 55% больных ХГН без НС и у 100% больных с НС.

Результаты исследования уровней Х, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, КА и коэффициент соотношения медиан ЛПНП/ЛПВП представлены в табл. 2.

Таблица 2 - Показатели липидного обмена у больных ХГН

Показатель	Больные с ХГН	Больные ХГН с НС	Контрольная группа
Х (ммоль/л)	4,5±2,8*	10,3±2,8*	3,8±0,9
ТГ (ммоль/л)	1,2±0,8*	2,3±0,7*	0,7±0,3
ЛПВП (ммоль/л)	0,8±0,3	1,3±0,2*	1±0,2
ЛПНП (ммоль/л)	2,8±1,1*	7,9±2,7*	2,4±0,6
КА (ед.)	3,7±1,7*	7,4±4,3*	2,7±0,8
ЛПНП/ ЛПВП	3,45*	6*	2,57
* – достоверность различий значений по сравнению с контрольной группой			

Изучение состояния липидного обмена позволило выявить атерогенную направленность его изменений у всех групп больных ХГН. При этом все показатели липидного обмена у больных 1-й группы были статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Уровни Х, ТГ, ЛПНП и КА превышали контрольные значения в 2,6; 4,1; 0,8; 3 и 2,3 раза соответственно. Эти же показатели липидного обмена у больных ХГН с НС (2-я группа) статистически значимо многократно превышали аналогичные показатели как в контрольной группе, так и в группе больных ХГН без НС. При этом у больных с НС было выявлено повышение уровня ЛПВП, что может свидетельствовать о возможном сохранении компенсаторных возможностей для поддержания липидного обмена.

Коэффициент соотношения ЛПНП и ЛПВП, отражающий скорость окисления липидов, у больных 1-й группы в 1,34 раза, у больных 2-й группы в 2,33 раза статистически значимо ($p < 0,05$) превышал контрольные значения. Такой высокий коэффициент мог свидетельствовать о высокой скорости окисления липидов при НС, приводящей к появлению у ЛПНП антигенных свойств.

Таким образом, в группе больных с НС были выявлены наиболее выраженные нарушения липидного обмена, что подтверждает их участие в повреждении почечного клубочка. Характер выявленных нами нарушений липидного обмена у больных с НС в целом совпадал с литературными данными о высоком уровне Х [14, 15], увеличении содержания ТГ [16-18] и развитии дислипидемии с преобладанием ЛПНП [19, 20]. При этом уровень ХС являлся «чувствительным» показателем нарушения метаболизма липидов, а содержание ТГ более точно отражают степень тяжести процесса [20].

Наиболее вероятной причиной нарушения обмена липидов у больных с НС является компенсаторное повышение синтеза липопротеидов и ХС в печени при развитии гипоальбуминурии, так как синтез ХС и альбумина происходит общими метаболическими путями [12, 19]. Подтверждением этому служат найденная нами отрицательная корреляционная связь между КА и уровнем ОБ ($R = -0,41$; $p = 0,003$) и повышенный уровень ЛПВП в этой группе больных, которые также синтезируются в печени.

Одним из механизмов увеличения проницаемости БМК является генерализованная потеря ею отрицательного заряда [12]. Предполагают, что это может быть связано со снижением в составе БМК гепарансульфатных протеогликанов либо с нейтрализацией его катионными белками крови [21]. Значительно увеличенная скорость окисления ЛПНП приводит к увеличению их отрицательного заряда, благодаря блокированию положительно заряженных аминокислот лизина [1]. Хондроитинсульфат и гепарансульфат могут образовывать с ЛПНП комплексы, способные к агрегации [1] и дополнительно повреждающие БМК. Кроме того, свободный Х и ТГ, входящие в состав ЛПНП липопротеины низкой плотности накапливаются в крови в результате снижения их катаболизма вследствие резкого снижения в крови ЛХАТ [12, 19]. Эти липопротеиды в большей степени, чем остальные фракции, задерживаются почечным фильтром, что может обуславливать повреждающее действие ЛПНП на почечную ткань [14].

Увеличение коэффициента соотношения ЛПНП/ЛПВП во всех группах больных ХГН по сравнению с контрольной группой может отражать увеличение активности окисления липидов при развитии ХГН. При этом наибольший коэффициент соотношения ЛПНП/ЛПВП у больных с НС свидетельствует о максимальном повреждающем действии на почечный клубочек продуктов реакций окисления липидов, что проявляется наиболее ярко выраженной клинической картиной ХГН у этих больных, а также косвенно отражает интенсивность приобретения ЛПНП антигенных свойств.

ВЫВОДЫ

У больных ХГН как с НС, так и без него были выявлены нарушения липидного обмена атерогенной направленности. Наиболее выраженными эти нарушения были в группе больных с НС. У этих же больных был самый высокий коэффициент соотношения ЛПНП/ЛПВП, свидетельствующий о высокой активности процессов окисления ЛП. Поскольку в процессе окисления ЛПНП приобретают антигенные свойства, то к ним присоединяются антитела с образованием ЛПИК. Результаты исследования уровня ЛПИК и их роли в развитии НС будут представлены во 2-й части нашей статьи.

На наш взгляд, исследование иммунологических аспектов нарушений липидного обмена достаточно актуально и позволит раскрыть новые механизмы формирования НС, а следовательно, расширит возможности патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции этого состояния. Так, можно будет использовать в лечении больных ХГН с НС такую современную группу гиполипидемических средств, как статины.

SUMMARY

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF VIOLATIONS OF LIPID EXCHANGE AT PATIENTS WITH NEFROTIC SYNDROME (THE PART I)

N.V. Romashko

National pharmaceutical university

In the first part of the article the results of research of violations of lipid exchange at patients with chronic glomerulonephritis with a nephrotic syndrome and without him are presented. During researches the proatherogenic violations of lipid exchange, most shown in the group of patients with a nephrotic syndrome, were exposed. Also it was shown, that the increase of coefficient of the LPNP/LPVP correlation testified to activating of oxidization of lipoprotein, as

a result they gain antigen characteristic and can form lipid immune complexes, data at researches of which at patients with a nephrotic syndrome will be presented in 2 parts of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб.: ПитерКом, 1999. – 512 с.
2. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Биохимия. – 2000. – № 4. – С. 3-10.
3. Rovin B.N., Tan I.C. LDL stimulated mesangial fibronectin production and shemoattractant expression // *Kidney Int.*–1993.–№43.–P. 218-225.
4. Steinberg D. Low density lipoproteins oxidation and its pathobiological significance // *J. Biol. Chem.* – 1997. – № 272. – P. 20963-6
5. Kamanna V.S., Pai R., Roh D.D., Kirshenbaum M.A. Oxidative modification of low density lipoprotein enhances the murine mesangial cell cytokines associated with monocyte migration, differentiation and proliferation // *Lab. Invest.* – 1996. – № 74.– P. 1067-1079.
6. Сазонец Г.И., Смирнов А.В., Демьянович Е.Ю. Иммунохимические особенности липопротеидов низкой плотности у больных с нефротическим синдромом // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.– 1991.– С. 208-209.
7. Смирнов А.В., Сазонец Г.И. Уровень аутоиммунных липопротеидных комплексов в плазме крови больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов. –Казань, 1994. – С. 50.
8. Тертов В.В., Каплун В.В., Орехов А.Н. Белок-связанные липиды в липопротеидах низкой плотности человека // *Бюл. экспер. биол.* – 1995. – № 8. – С.155-157.
9. Yla-Herttuala S., Palinski W., Rosenfeld M.E. et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerosis lesions of rabbit and man // *Arterioscl. Thrombosis.* – 1994. –№ 14. – P. 32-40.
10. Нагорнев В.А., Яковлева О.А., Мальцева С.В. Атерогенез как отражение развития иммунного воспаления в сосудистой стенке // *ВестРАМН.* – 2000. – №10. – С. 45-50.
11. Неверов Н.И. Липиды в патогенезе и прогрессировании невоспалительных нефропатий: аналогия с атеросклерозом// Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов. – 1994.– С. 33.
12. Шилов Е.М., Тареева И. Е. Механизмы образования и патогенетическая роль иммунных комплексов при гломерулонефрите // *Иммунология.* – 1983. – № 5. – С. 5-12.
13. Серик С.А. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы при ишемической болезни сердца: взаимосвязь с показателями липидного обмена // *Украинский кардиологический журнал.*–2001.– № 5.–С. 36-40.
14. Смирнов А.В. Дислипидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме // *Нефрология.*– 1997.– №2.– С. 7-12.
15. Шилов Е.М., Габрилевская О.В., Иванов А.А. и др. Роль мононуклеарных лейкоцитов в патогенезе гломерулонефрита // *Терапевтический архив.* – 1991. – Т. 63, № 6. – С. 21-26.
16. Klahr S. Non-excretory functions of the kidney. In: *Kidney and Body Fluids in Health and Disease.* – London, 1984.–P. 65-90.
17. Maeda H., Kuwahara H., Ichimura Y. et al. TGF- α enhances macrophage ability to produce IL-10 in normal and tumor-bearing mice // *J. Immunol.* – 1995. – № 155. – P. 4926-4932.
18. Warwick G.L., Packard C.J., Demant T. et al. Metabolism of apolipoprotein-B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic-range proteinuria // *Kidney Int.* – 1991. – № 40. – P. 129-138.
19. Тареева И.Е. *Нефрология.* – М.: Медицина, 1995. – Т. 1,2. – С. 496, 416.
20. Томпсон Г. Р. Руководство по гиперлипидемии. –Югославия: Изд-во Gorenjski Tisk, 1992.
21. Румянцев А.Ш. Особенности обмена белков у больных с хроническим гломерулонефритом // *Вестник нефрологии.* – 2001.– Т.5, № 1.–С. 21-26.
22. Неверов Н.И., Никитина Е.А. Липидурия при нефротическом синдроме // *Тер. арх.*– 1992.–Т. 54, № 6.–С.16-18.

Ромасько Н.В., канд. мед. наук, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Поступила в редакцию 21 ноября 2007 г.