

На правах рукописи

Андрейчиков Александр Владимирович

**ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
ИММУНОДЕФИЦИТА ПРИ АНОМАЛИЯХ
ПОЛОЖЕНИЯ ПОЧЕК**

14.00.16 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Томск 2003

Работа выполнена в Красноярской государственной медицинской академии
(г. Красноярск)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Булыгин Геннадий Викторович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук Степовая Елена Алексеевна

доктор медицинских наук, профессор Агафонов Владимир Иванович

доктор медицинских наук, профессор Лишманов Юрий Борисович

Ведущая организация: Омская государственная медицинская академия
(г. Омск)

Защита диссертации состоится " ____ " _____ 2003 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Сибирском государственном медицинском университете (634050, г. Томск, Московский тракт, 2) С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан " ____ " _____ 2003 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Бражникова Н.А.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- α -КГ – α -кетоглутарат
АлАТ – аланин-аминотрансфераза
АНС – 1-анилино-8-нафталинсульфонат
АтО – суммарное содержание основных классов иммуноглобулинов
АсАТ – аспартат-аминотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфат
ВОГП – вторичный (обструктивный) острый гнойный пиелонефрит
ВОГП-лимфоцит(ы) – лимфоциты пациентов, перенесших вторичный (обструктивный) острый гнойный пиелонефрит
ВОЛ – величина окисляемости липидов
ГГХИ – генерализованная форма ГХИ
ГХИ – гнойная хирургическая инфекция
ГР – глутатионредуктаза
Г3ФДГ – глицерол-3-фосфатдегидрогеназа
Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ИКК – иммунокомпетентные клетки
ИРИ – иммунорегуляторный индекс (CD_4/CD_8 ; Тх/Тс)
ИС – иммунная система
КА – катехоламины
КоА – коэнзим А
ЛГХИ – локализованная форма ГХИ
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛФЛ – лизофосфолипиды
НАД – никотинамидадениндинуклеотид
НАДН – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДГДГ – НАД-зависимая глутаматдегидрогеназа
НАДИЦДГ – НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа
НАДМДГ – НАД-зависимая малатдегидрогеназа
НАДФ – никотинамидадениндинуклеотид фосфат
НАДФН – никотинамидадениндинуклеотид фосфат восстановленный
НАДФГДГ – НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа
НАДФИЦДГ – НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа
НАДФМДГ – НАДФ-зависимая малатдегидрогеназа
НП – нефроптоз
НП-лимфоцит(ы) – лимфоциты "больных" нефроптозом
ОбрНАДГДГ – обратная реакция НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы
ОбрНАДФГДГ – обратная реакция НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы
ОГП – острый гнойный пиелонефрит
ПНЖК – паранефральная жировая клетчатка

- ПОГП – первичный (необструктивный) острый гнойный пиелонефрит
- ПОГП-лимфоцит(ы) – лимфоциты пациентов, перенесших первичный (необструктивный) острый гнойный пиелонефрит
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПФП – пентозофосфатный путь
- С – серотонин
- СДГ – сукцинатдегидрогеназа
- СЖК – свободные жирные кислоты
- СФМ – сфингомиелин
- ТАГ – триацилглицериды
- ФИ – фосфатидилинозитол
- ФЛ – фосфолипиды
- ФС – фосфатидилсерин
- ФХ – фосфатидилхолин
- ФЭА – фосфатидилэтанолламин
- ХЛ-t' – время выхода на пик показателя индуцированной хемилюминесценции
- ХОЛ – холестерин
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
- ЦТК – цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)
- ЭХ – эфиры холестерина
- В-л. (CD₁₉) – В-лимфоциты
- НЛА – человеческие лейкоцитарные антигены
- P_{АНС} – степень поляризации зонда АНС
- Т-л. (CD₃) – Т-лимфоциты
- Т-ИД – Т-иммунодефицит
- Тх, Th (CD₄) – Т-хелперы
- Тс, Ts (CD₈) – Т-супрессоры

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы: Существование человека в им самим созданной среде, отсутствие паритетных взаимоотношений с "отсеивающими" факторами внешней среды при параллельно прогрессирующим увеличении "пресса" разного рода ...-генных воздействий, грубые вмешательства в "тончайшие взаимоотношения" с микрофлорой (в том числе и собственной, сапрофитирующей) не могло не сказаться на развитии человека как биологического вида. Наблюдаемые во все большей степени "прорывы" естественных комменсалов (сапрофитов) человека в сферу "патогенной" микрофлоры говорят о дисбалансе филогенетически закрепленных симбиотических (только симбиоз - единственно возможный способ существования "живого вещества" по В. И. Вернадскому) отношений "макро-микроорганизм", сложившихся за миллионы лет коэволюции (Бердичевский Б.А., 2001; Вернадский В. И., 1975; Downie J.A., Young J.P., 2001).

В клинической практике это регистрируется в виде не только значительного роста числа гнойных осложнений (Бочоришвили В.Г. и соавт., 1998; Moses A.E. et al., 1995), но и возникновением целых групп больных с ранее эксклюзивно редкими нозологическими единицами, этиопатогенез которых связан с "банальной флорой" (Гриценко В.А., Бухарин О.В., 2000), обладающей, по словам Н.А. Лопаткина (1996), весьма "невеликой вирулентностью". Трактовка данного факта, базирующаяся на превалирующей в этом феномене роли микроорганизмов, заведомо ложна - по словам Л. Пастера, "...микроб – ничто; субстрат – все...".

Всякая популяция неоднородна, и "качество" ее определяется количеством маргинальных особей, стоящих на границе некоей нормы, обуславливающей в итоге стабильность или рост ее численности (Горбань А.Н., Хлебопрос Р.Г., 1988). Способность адаптироваться (на любом уровне: популяционном ли, клеточном ли) генетически детерминирована и, бесспорно, есть лишь результат возможности адекватной мобилизации и использования резервов, и, следовательно, адаптивность наиболее определяется "количеством" этих резервных возможностей (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999). Понятно, что представители маргинальных групп лишены таковых возможностей, что, собственно, и отодвигает их к "границам". В популяции любого вида, проживающего в условиях естественного отбора, они легко элиминируются под воздействием каких-то экстремальных условий. У вида же *Homo sapiens* этот процесс течет иначе, хотя бы в силу искусственности

среды его обитания. Констатируемое сегодня прогрессирующее ухудшение "качества" человечества – почти катастрофическое накопление "сегрегационного груза" (свыше 2000 только наследственных нарушений или болезней; Ленинджер А., 1985), рост числа индивидов с разного рода морфофункциональными аномалиями, а значит и сниженными адаптационными возможностями (Корнетов Н.А., 1986, Лазюк Г.И., 1991) – внушает оправданный пессимизм в отношении ближайших перспектив эволюции вида и ставит принципиально новые задачи перед медициной.

В этой связи, представляется особенно важным изучение особенностей иммунной системы подобного рода лиц, поскольку именно иммунная система (ИС) контролирует весь процесс эмбрио- и фетогенеза, будучи сама производным реализуемого под ее контролем генома (Державин В.М. и соавт. 1984; Berry C.L., Thompson E.N., 1978; Tame J.D. et al., 1998), а в постнатальном периоде – опосредует взаимоотношения индивида практически со всеми условиями окружающей среды (прежде всего с бактериальными антигенами, едва ли не ведущим фактором естественного отбора; Caruso C. et al., 2001). Низкий порог чувствительности генома аномала к экзогенным воздействиям (Корнетов Н.А., 1996) и, как следствие, некомпетентность его ИС, неминуемо приводят к возникновению особей, несущих фенотипические признаки пренатального дисонтогенеза – морфодисплазии, являющимися, по сути, лишь сохранением признаков плода (как гистологических, так и анатомо-морфологических) в постнатальном периоде. Тогда, согласно закону Э. Геккеля, морфодисплазии есть проявление эволюционно более "древних", инволюционных (в филогенетическом смысле) признаков.

На долю органов мочеотделения и урогенитального синуса приходится около 40% всех аномалий развития, описанных у человека (Пытель А.Я., Лопаткин Н.А., 1982; Лопаткин Н.А., 1999), что делает возможным исследовать вышеуказанную проблему именно на данной категории больных. Особенности филогенеза и эмбрио-фетогенеза почки человека, достаточная распространенность, доказательность и наглядность аномалий делает эту категорию больных наиболее привлекательной именно в свете решаемости означенной выше проблемы. Вместе с тем, лишено смысла исследовать ее на пациентах с грубыми абберрациями органов мочеотделения, т.к. число их невелико (Лазюк Г.И., 1991), они никогда не получают широкого распространения в популяции и, следовательно, результаты изучения не могут быть экстраполированы на значительную группу населения. Вот почему в каче-

стве объекта исследований и были избраны крайне широко распространенные в популяции "больные" нефроптозом (НП) – типичный образчик "status disgraphicus", целиком соответствующие понятию "диспластический синдром" (Казьмин А.И., 1987). Факты широкого распространения у "больных" нефроптозом различных психоневрологических расстройств и хронических дисфункциональных заболеваний органов ЖКТ, особенностей (аномалий) скелета, т.е. целого комплекса функциональных сдвигов – "результата реализации малоадаптивных генотипов в негармоничные фенотипы, стоящих на границе популяционной нормы" (Корнетов Н.А., 1986) – общеизвестны очень давно (Глебова В.Д., 1889; Образцов В.П., 1889; Буткевич Ф.Г., 1911).

Пациенты, имевшие эпизод острого гнойного пиелонефрита различного генеза в анамнезе, использованы нами в качестве групп сравнения, поскольку адаптационная перестройка организма в период болезни протекает посредством сформированных в процессе онто- и филогенеза физиологических механизмов, т.е. генетически детерминирована.

Цель исследования: Установить патогенетические (конституциональные) факторы, обуславливающие возникновение и особенности симптоматики состояния, маркированного патологической подвижностью почек – типичного проявления диспластического синдрома и выявить механизмы развития инфекционно-воспалительных заболеваний почек, обусловленных особенностями функционального состояния иммунной системы пациентов, для разработки методов прогноза их возникновения и профилактики.

Основные задачи исследования:

1. Определить количественные характеристики моноаминовых медиатор-рецепторных комплексов, особенности структурно-метаболических и морфометрических параметров адипоцитов паранефральной и подкожной жировых клетчаток лиц с патологической подвижностью почек – нефроптозом (НП) – в сравнении со здоровыми.
2. Определить HLA-фенотип лиц с НП, как возможный конституциональный маркер данного состояния у европеоидов.
3. Определить структурно-метаболический паттерн лиц с патологической подвижностью почек, использовав для этой цели их лимфоциты, как универсальную модель индивидуальных особенностей "метаболического профиля" организма.
4. По результатам комплексного исследования адипоцитов – основной структурной единицы жирового органа – паранефрия и выявленных консти-

туциональных маркеров, обосновать классификационное положение патологической подвижности почек как аномалии развития.

5. Определить HLA-фенотип клинически здоровых людей, перенесших за 1 – 2,5 года до исследования эпизод острого гнойного пиелонефрита, различных патогенетических типов и определить структурно-метаболические особенности их лимфоцитов.

6. Сравнить структурно-метаболический паттерн лимфоцитов лиц с патологической подвижностью почек со структурно-метаболическим паттерном тех, кто ранее перенес различные патогенетические типы острого гнойного пиелонефрита.

7. Изучить и сравнить иммунный статус клинически здоровых людей, перенесших в анамнезе необструктивную и обструктивную формы острого гнойного пиелонефрита и лиц с нефроптозом.

8. По результатам проведенного исследования, предложить механизм эмбриофетогенеза анатомических предпосылок для развития патологической подвижности почек и внести определенные коррективы в схемы патогенеза различных типов острого гнойного пиелонефрита.

9. Разработать и внедрить в клиническую практику методические рекомендации "Прогнозирование возможных гнойных осложнений по результатам иммуногенетического обследования и оценке внутриклеточного метаболизма иммунокомпетентных клеток".

Научная новизна

Впервые получены аргументы, доказывающие, что снижение количества (вплоть до полного отсутствия и/или "замещение рубцовой тканью") паранефральной клетчатки при патологической подвижности почки есть не результат НП, а его причина.

Впервые доказана генетическая детерминированность нефроптоза. Получены данные о наличии HLA-маркеров данного состояния. Доказано, что патологическая подвижность почек является результатом дисэмбриофетогенеза (гипопластической морфодисплазии паранефрия), т.е. результатом реализации малоадаптивного генома в негармоничный фенотип. В качестве маркера такового генома могут выступать HLA-гаплотип A2B7 и ферментопатия по глюкозо-6-фосфатдегидрогеназе (Г6ФДГ).

Впервые показано высокое содержание моноаминовых (катехоламины и серотонин) медиатор-рецепторных комплексов лимфоцитов лиц с НП, ве-

роятно связанное с присущей им – "больным" нефроптозом – серотонинэргической установкой головного мозга.

Впервые доказано наличие генетически детерминированного метаболического иммунодефицита при нефроптозе и необструктивном остром гнойном пиелонефрите.

Впервые доказана зависимость иммунного статуса пациентов, имевших в анамнезе обструктивный или необструктивный острый гнойный пиелонефрит, от особенностей внутриклеточного метаболизма иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих их полноценную функцию в первом случае и обуславливающих метаболический иммунодефицит, во втором.

Впервые доказана ассоциированность внутриклеточного метаболизма лимфоцитов "больных" НП и пациентов, перенесших (в анамнезе) необструктивный острый гнойный пиелонефрит, с наличием в их HLA-фенотипе антигенов A2 и B7, а у пациентов, перенесших обструктивный острый гнойный пиелонефрит, с наличием в их HLA-фенотипе антигена B12. **Практическая значимость**

Доказана необходимость проведения иммунокорректирующей терапии пациентам, страдающим патологической подвижностью почек или аномалиями положения (взаимоотношения) почек, при показаниях к выполнению любого предполагаемого оперативного вмешательства. Доказана необходимость проведения метаболической иммунокоррекции больным необструктивным острым гнойным пиелонефритом в пред- и раннем послеоперационном периоде.

Обоснована целесообразность предоперационного комплексного обследования больных с хирургической патологией (иммунологическое, иммуногенетическое, оценка внутриклеточного метаболизма иммунокомпетентных клеток) и обязательного, при выявлении иммунодефицитного состояния, проведения иммунокорректирующей терапии с целью снижения риска развития послеоперационных гнойно-септических осложнений при наличии у них патологической подвижности или аномалий положения (взаимоотношения) почек.

Разработан и внедрен в клиническую практику метод прогнозирования возможных гнойных осложнений по результатам иммуногенетического обследования и оценке внутриклеточного метаболизма иммунокомпетентных клеток.

Разработаны методы прогнозирования развития осложнений в виде генерализации гнойной инфекции и ее исхода. Получены патенты на изобретения: "Способ прогноза развития послеоперационных осложнений в виде генерализованной гнойной хирургической инфекции" (патент N 2153674; приоритет от 28.07.98 г.; соавт.: Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Швецкий А.Г.), "Способ прогноза исхода гнойной хирургической инфекции" (патент N 2154828; приоритет от 28.07.98 г.; соавт.: Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Швецкий А.Г.).

Результаты проведенного исследования используются в лекционном курсе на кафедре урологии с курсом андрологии и сексологии КГМА, а также при обучении курсантов на ФУВ КрасГМА по специальностям "Урология", "Аллергология и иммунология".

Положения, выносимые на защиту:

1. Патологическая подвижность почек есть типичная морфодисплазия, детерминируемая генетически. Нефроптоз есть результат аномалии развития фиксирующего аппарата почек – гипопластической морфодисплазии паранефрия. Классификация аномалий почек должна включать нефроптоз, как аномалию фиксирующего аппарата почек.
2. Иммунодефицит, регистрируемый у лиц с нефроптозом и аномалиями положения почек, характеризующийся количественными и качественными отклонениями, в основе своей имеет метаболическую природу.
3. Функциональное состояние иммунной системы больных, перенесших в анамнезе обструктивный и необструктивный этиопатогенетические типы острого гнойного пиелонефрита, принципиально различно и обусловлено особенностями структурно-метаболических параметров иммунокомпетентных клеток. Патогенез необструктивного острого гнойного пиелонефрита во многом врожденно детерминирован.
4. Особенности структурно-метаболических параметров лимфоцитов ассоциированы с наличием антигенов HLA A2, HLA B7 и HLA-гаплотипом A2B7 в HLA-фенотипе.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на Пленуме правления Всероссийского научно-практического общества урологов (Екатеринбург, 1996); II Всероссийской конференции "Гомеостаз и инфекционный процесс" (Саратов, 1998); IV Международном конгрессе по иммунореабилитации и реабилитации в медицине (Дагомыс, 1998); Всероссийской конференции "Проблемы морфологии (теоретические и клинический аспекты)" (Сочи, 2002); Всероссийской конференции

ческий аспект)" (Сочи, 2002); Всероссийской конференции "Гомеостаз и инфекционный процесс" (Сочи, 2002); заседаниях Краевого научно-практического общества урологов.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 2 монографии, 27 печатных работ (из них 5 в рецензируемых изданиях), 2 учебно-методических пособия, получено 2 патента на изобретения.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 291 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, 4 глав собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 838 источников, из которых 369 отечественных и 469 иностранных авторов. Работа содержит 32 таблицы и 18 рисунков.

Работа была сделана в рамках комплексной программы по исследованию различных аспектов течения инфекционно-воспалительного процесса, выполняемой кафедрами хирургических болезней №2 с курсом урологии (отв. по курсу урологии – автор настоящей работы) и клинической иммунологии (отв. – профессор кафедры клинической иммунологии Камзалакова Н.И.) КрасГМА. Финансовая поддержка исследований осуществлялась Красноярским краевым фондом науки, гранты №3F0243 и №7F0109.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты настоящей работы основаны на обследовании различных групп больных и 82 практически здоровых лиц, составивших контрольные группы.

Принцип подбора клинических групп предельно прост: факт наличия в анамнезе острого гнойного пиелонефрита (ОГП; n=53) или факт наличия рентгенологически подтвержденного нефроптоза (НП; n=81) – патологической подвижности почек(чки).

Группа "больных" НП. Диагноз "нефроптоз" подтвержден при стационарном (62 человек; 76,5%) в урологических отделениях Красноярска или амбулаторном (19 человек; 23,5%) обследовании пациентов. Правосторонний нефроптоз подавляюще преобладал. Случаев изолированного нефроптоза слева не зарегистрировано. Двусторонняя патологическая подвижность почек выявлена у 9 (11,1%) пациентов. Помимо нефроптоза, у 20%

этих пациентов, были диагностированы аномалии почек: удвоение, поясные дистопии, подковообразная почка, аберрантные сосуды, гипоплазия, кисты.

Хронический пиелонефрит анамнестически присутствовал у 19 человек, однако при стационарном обследовании подтвержден только у 7 (8,6%). Оперировано было десятеро (12,3%). Всем выполнена нефропексия, в одном случае сочетавшаяся с нефролитотомией. Данные клинических анализов крови, мочи, биохимических анализов крови (серомукоид, С-реактивный белок, АсАТ, АлАТ в том числе) находились в пределах нормативных значений.

Для определения моноамин-рецепторных комплексов адипоцитов паранефрия и п/к жировой клетчатки, их структурно-метаболических характеристик, учитывая существующие половые и возрастные различия в распределении жира, особенности гормональной регуляции функции адипоцитов различных жировых депо, были отобраны только женщины сопоставимого возраста (как в клиническую, так и в группу сравнения – "доноров"). Забор п/к жировой клетчатки производился сразу же после вскрытия кожи (до электрокоагуляционного гемостаза). Забор участка паранефрия производился из жирового тела Героты (участок паранефрия, прилежащий к задне-верхней поверхности почки). При заборе выделялась жировая долька визуально лишенная кровеносных сосудов.

Характеристика группы "острого гнойного пиелонефрита" (анамнез). Данную группу составили лица, в сроки от 1 до 2,5 лет до настоящего исследования, перенесшие оперативные вмешательства по поводу острого гнойного пиелонефрита (ОГП). Во всех случаях больные обследованы рентгенологически. Диагноз подтвержден морфологически и данными описания оперативного вмешательства. По результатам дооперационного обследования данная группа подразделена на две принципиально сравнимых, но кардинально отличающихся подгруппы: ПОГП и ВОГП. К подгруппе ПОГП ("первичного" – необструктивного ОГП) отнесены 35 больных (средний возраст $32,9 \pm 11,4$ года). При клинико-рентгенологическом обследовании их в момент "расцвета" клинической симптоматики заболевания не было обнаружено признаков обтурации верхних мочевых путей. К подгруппе ВОГП ("вторичного"- обструктивного ОГП) – 18 пациентов (средний возраст $41,1 \pm 15,1$ года); во всех случаях, в момент ранее выполненного им оперативного вмешательства, имела место обструкция верхних мочевых путей конкрементом мочеточника.

Контроль состояния пациентов с ОГП в анамнезе и НП на момент исследования осуществлялся по следующим параметрам: общее состояние пациента; отсутствие острой патологии в течение двух месяцев, предшествовавших обследованию; отсутствие сопутствующей хронической патологии воспалительного генеза; температура кожных покровов тела; морфологические и биохимические показатели крови; соответствующие УЗ и рентгенологические исследования (обзорная, экскреторная урография; ангиография по показаниям в группе НП).

Таблица 1

Половой и возрастной состав клинических групп и группы "доноров", использованной при сравнении результатов исследования иммунологических, биофизических и структурно-метаболических параметров лимфоцитов

Возрастная группа	Доноры		Нефроптоз		ОГП (анамнез)		ГХИ	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
до 19 лет	-	-	6	1	-	4	-	1
20 – 29	18	15	5	18	2	13	3	3
30 – 39	12	11	3	23	1	14	-	6
40 – 49	-	1	1	10	1	8	1	1
50 лет и ст.	-	-	1	5	6	4	1	2
Всего	30	27	16	57	10	43	5	13
ИТОГО	57		73		53		18	
Средний возраст (M±m)	31,10±10,21		33,84±8,16		35,74±13,18		34,77±12,85	

Примечание: группа больных гнойной хирургической инфекцией (ГХИ; сепсис – 8, перитонит – 6, абсцесс брюшной полости – 4 человека) использована только в экспериментах по исследованию микровязкости мембран лимфоцитов; далее указанная группа отдельно рассматриваться не будет.

Исследование и оценка иммунного статуса больных всех групп проводились в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Экспрессия поверхностных клеточных антигенов CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD19 (В-лимфоциты) оценивалась методом прямой двуцветной флуоресценции на флуоресцентном цитометре *Becton Dickinson FACScan™* с использованием стандартных реактивов (при участии к.м.н. Протопопова Б.В.). Исследования проводились на базе иммунологического отдела клиничко - диагностической лаборатории ККБ №1.

Концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определялась по G.Manchini et al. (1965). Уровень общего IgE в сыворотке крови оценивали моноклональными антителами согласно инструкции по применению иммуноферментной тест-системы АОЗТ "Биоиммуноген" (г. Москва). Выявление циркулирующих иммунных комплексов проводилось методом V.Haskova et al. (1978).

Исследование спонтанной и индуцированной хемилюминесценции гранулоцитов крови осуществлялось по методике De Soli P. et al. (1983). В качестве активатора индуцированной хемилюминесценции использовался опсонизированный зимозан. Наиболее информативным и легко определяемым, с нашей точки зрения, было время выхода на пик показателя индуцированной хемилюминесценции (ХЛ), которое и анализировалось в работе.

Выделение мононуклеарных клеток из периферической крови пациентов для проведения биохимических и биофизических методов исследования производилось по Воуит А. (1968). По определению морфологического состава лейкоцитарной взвеси с помощью мазков, окрашенных по Романовскому-Гимзе, устанавливалась чистота выхода лимфоцитов, которая составляла 94-97%.

Оценка параметров вязкости и текучести липидного бислоя мембран лимфоцитов проводилась по изучению степени поляризации флуоресцентного зонда АНС ($P_{АНС}$) (Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е., 1980; Добрецов Г.Е., 1989). Исследования проводились на флуоресцентном спектрофотометре "Hitachi" MPF-4. Используемая концентрация лимфоцитарной взвеси составляла $5,0 \cdot 10^6$ кл/мл, конечная концентрация зонда АНС - 10 мкм. Инкубация лимфоцитов с АНС производилась на магнитной мешалке в течение 10 минут.

Изучение липидного спектра лимфоцитов периферической крови и адипоцитов проводилось методом тонкослойной хроматографии с экстракцией липидов из клеток по методу Folch et al. (1957). Определялись следующие фракции липидов лимфоцитов: фосфолипиды (ФЛ), холестерин (ХОЛ), свободные жирные кислоты (СЖК), триацилглицериды (ТАГ), эфиры холестерина (ЭХ); фракции фосфолипидов: лизофосфолипиды (ЛФЛ), сфингомиелин (СФМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилинозитол и фосфатидилсерин (ФИ+ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭА); их соотношения (ХОЛ/ФЛ, СЖК/ТАГ) и величина окисляемости липидов (ВОЛ), вычисляемая по формуле - $[(\text{ФИ}+\text{ФС})+\text{ФЭА} / \text{СФМ}+\text{ФХ}]$.

Активность внутриклеточных ферментов в общей популяции лимфоцитов периферической крови и адипоцитах различных жировых депо определялась биолюминесцентным методом с бактериальной люциферазой (Савченко А.А., Сунцова Л.Н., 1989) и вычислялась по наработке восстановленного или окисленного кофермента в избыточно обогащенной субстратом среде. Определялись внутриклеточные НАД(Ф)-зависимые ферменты: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (ГЗФДГ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), малатдегидрогеназы (НАДМДГ и НАДФМДГ), глутамат- и изоцитратдегидрогеназы (НАДГДГ, НАДФГДГ, НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), обратные НАДФ- и НАД-зависимые глутаматдегидрогеназы (обр.НАДФГДГ, обр.НАДГДГ), а также глутатионредуктаза (ГР). Показатели активности ферментов рассчитывались в мкЕД/10⁴ клеток.

Определение HLA-фенотипа проводилось в стандартном лимфоцитотоксическом тесте (Terasaki P.I., McClelland J., 1964) с использованием панели гистотипирующих сывороток ("Гисанс", СПб) по 7 антигенам локуса А и 15 - локуса В (данные получены при выполнении гранта Краевого фонда науки 3F0243). Сравнение HLA-фенотипов, полученных у обследованных групп, проводилось со среднепопуляционными значениями распределения HLA-антигенов у европеоидов (Зарецкая Ю.М., 1983; Певницкий Л.А., 1988). Для определения значимости различия частот HLA-антигенов в группах сравнения использовался критерий χ^2 . Помимо статистической достоверности определялась сила ассоциации по величине относительного риска - RR (relative risk). Измерение силы ассоциации HLA-антигенов с заболеваниями осуществлялось и посредством вычисления этиологической фракции (EF).

Содержание катехоламинов и серотонина (моноамин-рецепторных или, точнее, катехоламин- и серотонин-рецепторных комплексов) на цитозольной мембране лейкоцитов крови и адипоцитов различных жировых депо проводили люминесцентногистохимическим методом Фалька-Хилларпа (Yokoo H. et al., 1982), основанном на воздействии паров формальдегида.

Общий объем составил 7363 исследования. Статистическая обработка полученных данных производилась на IBM Pentium II с использованием программы Microsoft Excel 97. Применялись критерии Стьюдента, Ван дер Вардена, критерий χ^2 , проводился корреляционный и дисперсионный анализ данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Понятно, что "больные" НП исследованы нами как некая модель (типичнейший status disgraphicus), данные которой вполне могут быть использованы в клинической практике у любых других групп аномалов. НП, являясь "конституциональным заболеванием" (Лихачева Н.П., 1924), не может не характеризоваться определенными "биохимическими особенностями", определяющими, по мнению В.В. Бунака (1941), и конституцию (как норму реакции) в целом и соматотип индивида. Правда, до сего дня неясно классификационное положение этого состояния, неясно, в результате чего возникают условия для развития гипермобильности почек. Очевидно, что фиксация почки человека в нормальном положении – результат полноценности ее фиксирующих элементов, главными из которых будут строение ложа Морриса и развитость паранефрального жирового тела (Лопаткин Н.А., 1999).

Множество литературных указаний на изменения паранефрия ("замещение" его «плоскостными спайками») вплоть до полного отсутствия, позволило предположить, что это или результат дисэмбриогенеза – нарушений в закладке жирового органа (Фалин Л.И., 1976) – паранефрального жирового тела, или результат большей моноаминовой (катехоламы и серотонин) стимуляции адипоцитов, не позволяющей накопить триацилглицериды (основная функция адипоцита любой локализации) в достаточном количестве.

Как показали исследования различия содержания катехоламин- и серотонин-рецепторных комплексов адипоцитов между паранефрием и п/к жировой клетчаткой у доноров и у лиц с НП идентичны: в обеих группах их достоверно больше в п/к жировой клетчатке при явно более высоком их содержании на адипоцитах "больных" НП.

Адипоциты обоих исследованных жировых пространств "больных" НП испытывают большую катехоламиновою и серотониновую стимуляцию, что сказывается и на их липидном спектре и на активности внутриклеточных дегидрогеназ. Так, в них достоверно меньше триацилглицеридов (ТАГ), ниже активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ). Анализ данных, включая корреляционный, позволил сделать вывод: адипоциты паранефрия находятся в более выгодной метаболической ситуации, чем адипоциты подкожного жирового депо этих индивидов. Их обмен и спектр липидов в большей степени схожи с обменом и липидным спектром адипоцитов одноименной локализации "доноров". Однако визуально оцениваемое со-

стояния паранефральной жировой клетчатки (ПНЖК), позволяет говорить именно об отсутствии (крайней невыраженности) паранефрия. Морфометрия жировых клеток различной локализации также, как и в случае с катехоламин-рецепторными комплексами, подтвердила отсутствие достоверных различий средних размеров адипоцитов ПНЖК "больных" НП и "доноров". Поскольку накопление жира в постнатальном периоде происходит почти исключительно за счет гипертрофии адипоцитов, то вывод само собой очевиден: имеет место гипопластическая морфодисплазия паранефрального жирового тела и, значит, нефроптоз есть аномалия развития.

Предложена гипотеза (этиологическая концепция), объясняющая возникновение анатомических предпосылок данного состояния. Согласно ей, на этапе 12-20 недель внутриутробной жизни плода, в результате онтогенетически относительно раннего формирования серотонинэргической установки мозга (Девойно Л.В., Ильюченко Р.Ю., 1991), и ранней активации функциональной оси – гипоталамус-гипофиз-надпочечники, ведущей к гиперпродукции катехоламинов (прежде всего норадреналина), клетки предшественники преадипоцитов, формирующихся раньше подкожной клетчатки висцеральных жировых депо (для паранефрия, согласно данным Ю.Т. Ахтемийчук (1998, 1999), это 11-12 неделя) подвергаются преждевременной дифференцировке. Это обуславливает недостаточные пролиферацию клеток предшественников и, следовательно, преадипоцитов, и, следовательно, гипоплазию паранефрия.

Зарегистрирован достоверно низкий уровень ГбФДГ в адипоцитах паранефрия и подкожно-жировой клетчатки, как известно, не регулируемый катехоламинами (Valverde A.M. et al., 1992) в клетках жировой ткани. Высока активность НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы, говорящая о повышенном поступлении субстрата на ЦТК. Т.е. зарегистрирован весьма своеобразный метаболический паттерн, характеризующий обмен адипоцитов лиц, имеющих патологическую подвижность почек.

Исследование иммунного статуса 46 пациентов с НП проводилось в период их относительного здоровья при отсутствии острой или обострения хронической патологии в течение двух месяцев, предшествовавших обследованию. Показатели гемо- и лейкограмм на момент забора анализов, находились в пределах региональной нормы. Отбор производился только по одному признаку – факту наличия патологической подвижности почек.

Особенности иммунного статуса, выявленные у них, характеризуются наличием Т-иммунодефицита I-II степени с дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов; низким уровне антителообразования с дисгаммаглобулинемией; снижением функциональной активности фагоцитарного звена, что видно из таблицы 2.

Таблица 2

Показатели иммунного статуса "больных" нефроптозом по сравнению с донорами(M±m)

Показатели	Доноры (n=57)	НП (n=46)	P<
Лейкоциты, мкл	6358,75±217,60	5536,96±104,17	0,001
Лимфоциты, %	30,00±0,48	29,39±0,86	
Лимфоциты, мкл	1888,07±27,70	1518,83±37,52	0,001
Тл. (CD3), %	51,51±0,97	44,78±0,98	0,001
Тл. (CD3), мкл	976,25±15,55	708,91±19,23	0,001
ТИД, %	17,16±1,25	39,59±1,63	0,001
Th (CD4), %	34,12±0,51	27,93±0,60	0,001
Ts (CD8), %	28,40±0,44	30,09±0,60	0,05
ИРИ (CD4/CD8)	1,21±0,02	0,94±0,03	0,001
Вл. (CD19), %	13,54±0,48	11,80±0,34	0,01
Вл. (CD19), мкл	253,02±8,40	186,92±6,37	0,001
IgA, г/л	2,80±0,12	2,85±0,11	
IgM, г/л	1,10±0,05	1,56±0,09	0,001
IgG, г/л	12,93±0,34	11,22±0,28	0,001
АтО, г/л	16,78±0,33	15,63±0,32	0,05
IgE, МЕ	75,77±2,06	76,37±3,28	
ЦИК, у.е.	57,42±2,77	50,57±2,95	
ХЛ-t', мин.	22,48±0,54	28,46±0,96	0,001
Возраст	28,80±4,34	33,85±1,50	

Корреляционный анализ продемонстрировал кардинальные отличия взаимосвязей иммунологических показателей "больных" нефроптозом от донорских: 1) количество корреляционных связей существенно меньше, чем

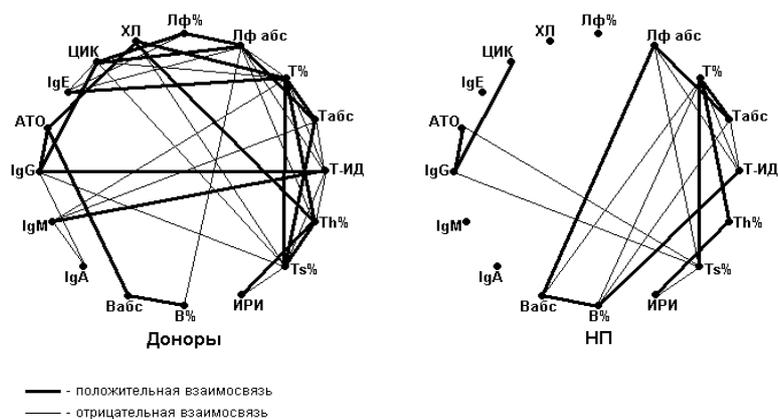


Рис. 1. Взаимосвязи иммунологических показателей доноров и "больных" НП.

у доноров; 2) ярко выражена обособленность всех звеньев иммунной системы; 3) абсолютная автономность фагоцитарного звена.

Исследование структурно-метаболических параметров лимфоцитов "больных" НП показало явное смещение их липидного спектра в сторону преобладания свободных жирных кислот (СЖК) и триацилглицеридов (ТАГ), причем относительный показатель (СЖК/ТАГ) от "норматива" не отличался.

Таблица 3

Липидный спектр лимфоцитов(%) и активность внутриклеточных ферментов (мкЕ/10⁴ кл.) лимфоцитов доноров (M±m)

Липиды(%)	Доноры (n=28)	Нефроптоз (n=27)	P<
ХОЛ	20,42±1,18	13,39±0,49	0,001
ФЛ	30,08±1,46	22,81±0,78	0,001
ХОЛ/ФЛ	0,68±0,04	0,60±0,02	-
СЖК	8,92±1,17	14,38±0,77	0,001
ТАГ	12,19±1,37	18,79±1,09	0,001
СЖК/ТАГ	0,81±0,11	0,82±0,06	-
ЭХ	29,10±1,81	29,35±1,26	-
ЛФЛ	0,26±0,11	4,64±0,41	0,001
СФМ	4,62±0,60	5,74±0,39	-
ФХ	29,96±2,31	31,20±1,23	-
ФИ+ФС	5,15±0,72	3,68±0,41	-
ФЭА	26,49±1,79	37,97±2,10	0,001
ВОЛ	1,01±0,09	1,17±0,08	-
Ферменты	Доноры (n=37)	Нефроптоз (n=46)	P<
Г6ФДГ	2,74±0,31	1,88±0,22	0,05
Г3ФДГ	0,84±0,16	0,64±0,07	-
ЛДГ	0,84±0,08	1,63±0,13	0,001
НАДИЦДГ	1,95±0,25	1,88±0,30	-
НАДФИЦДГ	31,02±2,18	36,94±2,95	-
НАДГДГ	0,34±0,06	2,11±0,19	0,001
НАДФГДГ	0,11±0,02	0,48±0,04	0,001
ОбрНАДГДГ	25,21±4,98	1,45±0,16	0,001
ОбрНАДФГДГ	7,02±1,49	2,27±0,62	0,05
НАДМДГ	21,62±1,67	14,61±0,67	0,01
НАДФМДГ	0,33±0,07	4,92±0,41	0,001
ГР	1,28±0,30	2,53±0,50	0,01

При исследовании степени поляризации флуоресценции зонда 1-анилинонафталин-8-сульфонатом (P_{АНС}) получены данные об аномально высокой микровязкости цитозольных мембран НП-лимфоцитов, сопоставимой с микровязкостью мембран лимфоцитов больных, находившихся в состоянии реконвалесценции после только что перенесенной тяжелой гной-

ной хирургической инфекции (перитонит, сепсис и пр.). Вместе с тем, отмечено значительное превышение нормативных показателей СЖК, лизофосфолипидов (ЛФЛ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА) свидетельствует о значительной активации процессов липолиза и перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ). "Дежурным" механизмом защиты мембран от перекисного окисления липидов (ПОЛ) является накопление холестерина (ХОЛ) или трудноокисляемых фракций фосфолипидов (сфингомиелина (СФМ) и фосфатидилхолина (ФХ)) которые снижают текучесть мембран. Уровни этих субстратов при НП неотличимы от таковых у доноров (СФМ, ФХ) или даже ниже (ХОЛ). Т.е. липидный спектр НП-лимфоцита смещен в сторону жирокислотного обмена и очевидно "мембранная аномалия"(высокая микровязкость мембран) НП-лимфоцитов связана с "напряжением" обмена фосфолипидов.

Состояние мембранных структур клетки теснейше взаимосвязано с ее метаболизмом. Лимфоциты "больных" нефроптозом отличаются от "донорских" иным уровнем активности внутриклеточных ферментов.

1. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) снижена.
2. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) повышена.
3. Активность НАД- и НАДФ-глутаматдегидрогеназ (НАД- и НАДФГДГ) выше контрольных цифр, но относительный показатель (НАДФГДГ/НАДГДГ) говорит о функциональном преобладании НАДГДГ.
4. Активность обрНАД- и обрНАДФГДГ снижены, причем преимущественно НАД-зависимого фермента.
5. Активность НАД- зависимой малатдегидрогеназы (НАДМДГ) значительно снижена; активность НАДФМДГ ("малик"-фермента) увеличена.
6. Активность глутатионредуктазы (ГР) увеличена.

Таким образом, лимфоцитам лиц, фенотипически маркируемых патологической подвижностью почек, присущ определенный структурно-метаболический паттерн. Основными его характеристиками являются: относительно высокая микровязкость цитозольной мембраны; "напряженность" обмена фосфолипидов; низкая активность пентозофосфатного пути (ПФП); высокая активность лактатдегидрогеназы; высокая интенсивность шунтирующих реакций цикла Кребса с преимущественным поступлением субстрата с обмена аминокислот (L-глутамата) на уровень α -кетоглутарата (α -КГ) и высокой интенсивностью "перевода" малата в пируват – субстрат гликолиза.

Смысл такого типа метаболизма лимфоцитов усматривается, очевидно, в "транспорте" продуктов аминокислотного обмена, через каскад реакций ЦТК и конечные реакции гликолиза, на обмен фосфолипидов. Очевиден явно извращенный тип метаболизма, при котором предполагать нормальное функционирование ИКК вряд ли возможно – страдает ПФП, энергетический потенциал клетки снижен, мембранный аппарат не способен обеспечить надлежащий транспорт и должную подвижность рецепторного аппарата клетки... Этим могут быть объяснены, в известной мере, описанные выше нарушения иммунного статуса. Иммунодефицит у описываемого типа индивидов носит, в том числе и метаболический характер.

Описанный тип внутриклеточного обмена НП-лимфоцитов почти идентичен направленности субстратных потоков адипоцитов, испытывающих относительно высокую катехоламинаковую (КА) и серотониновую "стимуляцию". Кроме того, aberrации их липидного спектра вполне могут быть связаны с процессами десенситизации, требующими, как известно, значительных мембранных перестроек.

Определение уровня рецептор-связанных КА НП-лимфоцитов дало, в общем, ожидаемый результат: уровень рецептор-связанных КА лимфоцитов "больных" НП оказался в 2,5 раза выше, чем у доноров.

Это, в известной мере, как-то разрешают сложившийся парадокс: лимфоцит "практически здорового" человека "ведет себя" так же, как лимфоцит реконвалесцента, только что перенесшего разлитой гнойный перитонит, например. Действительно, почти весь "феномен" НП-лимфоцита поддается описанию, если учесть воздействие на него хронически избыточного количества КА: повышение содержания СЖК; повышение содержания ФЭА; повышение активности ЛДГ; активацию путей притока субстратов (повышение активности НАД- и НАДФГДГ) на уровень α -КГ и ПОЛ. Кроме одного: известно, что при действии КА текучесть мембран лимфоцитов растет (Hirata F. et al., 1979; Nosobe H., 2001). В нашем случае коэффициент корреляции $R_{\text{АНС}}$ с уровнем КА-рецепторных комплексов достигает $r=0,991$ – т.е. микровязкость почти прямопропорциональна количеству КА-рецепторных комплексов на поверхности НП-лимфоцита – явная аномалия цитозольной мембраны НП-лимфоцита поскольку микровязкость "характеризует, прежде всего, организацию ФЛ и липидов биомембран" (Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е., 1980; Постнов Ю.В., Орлов С.Н., 1987).

Следовательно, получены две важнейшие характеристики НП-лимфоцита – высокая микровязкость мембран и ГбФДГ-дефицит. С учетом аналогичной находки и в адипоцитах можно говорить о некоем тотально существующем аномальном структурно-метаболическом статусе, характеризующем весь организм, или, точнее, все мезенхимальные производные.

Уровень рецептор-связанного серотонина (С) цитозольной мембраны НП-лимфоцитов тоже оказался в 4 раза выше, чем у доноров, при очень высоком коэффициенте корреляции с микровязкостью мембран ($r=0,956$). Считается, что С-зависимые рецепторы на эффекторных клетках иммунной системы – признак непосредственного воздействия НС на них – свидетельство существования высших, достаточно "жестких", нейроиммунных связей (Архипов Г.С. и соавт., 1990; Породенко Н.В. и соавт., 1991; Aarli J.A., 1983; Geenen V. Et al. 1991). Это обстоятельство, наряду с известными особенностями психики "больных" нефроптозом, дало лишний повод для проведения ММРІ тестирования. Результат: преобладали личностные радикалы по шкалам 7 и 8 – психастения (Pt) и шизоидность (Sch) вне зависимости от пола. Личности, характеризующиеся вышеперечисленными признаками относятся к так называемому "серотонинэргическому типу", и отличаются повышенной заболеваемостью вообще и инфекционной в частности, что имеет место при повышенном (относительно повышенном) содержании супрессоров (Девойно Л.В., Ильюченко Р.Ю., 1991). Именно подобного рода изменения иммунологических показателей мы и наблюдаем у пациентов с НП: снижение содержания субпопуляции Т-хелперов (CD4), повышение субпопуляции Т-супрессоров (CD8), снижение соотношения хелпер/супрессор (ИРИ).

Кратко суммируя изложенное выше можно заключить, что иммунная система "больных" НП изначально дефектна. Регистрируемый у них Т-иммунодефицит свойственен данному типу личностей и, в основе своей, носит метаболический характер: энергетические и синтетические процессы, состояние мембранных структур их лимфоцитов, обусловленные специфической направленностью субстратных потоков и особенностями метаболических реакций в клетках, определяют низкие функциональные возможности ИКК пациентов данной группы. Т.е., теоретически, патологическая подвижность почек может рассматриваться в качестве надежного маркера риска неблагоприятного течения инфекционно-воспалительных процессов.

Для подтверждения вышесказанных предположений, для того, что бы это не выглядело простой догадкой, нами и было предпринято сравнение полученных параметров с аналогичными данными лиц, в прошлом – в анамнезе – перенесших острый гнойный пиелонефрит (ОГП), за 1-2,5 года до проводимого исследования. Все они, по состоянию уродинамики верхних мочевых путей в момент расцвета клинической симптоматики и выполнения им оперативного вмешательства (всем выполнена люмботомия, декапсуляция почки и дренирование полостной системы) по поводу ОГП, были подразделены на 2 группы: не имевших нарушений уродинамики – группа "первичного" ОГП (ПОГП; n=35) и группа "вторичного" ОГП (ВОГП; n=18) – имевших рентгенологические признаки обструкции (обтурации) мочеточника конкрементами различной локализации.

Таблица 4

Показатели иммунного статуса пациентов первичным (ПОГП) и вторичным (ВОГП) острым гнойным пиелонефритом в анамнезе (M±m)

Показатели	Доноры (n=57)	ПОГП (n=35)		ВОГП (n=18)	
Лейкоциты, мкл	6358,75±217,60	5500,00±126,39	***	5433,33±156,33	***
Лимфоциты, %	30,00±0,48	27,89±0,68	*	30,15±0,99	
Лимфоциты, мкл	1888,07±27,70	1515,86±29,03	***	1577,77±37,81	***
Тл.(CD3), %	51,51±0,97	47,91±0,97	**	46,96±1,74	*
Тл.(CD3),мкл	976,25±15,55	725,86±17,83	***	780,30±34,77	***
ТИД, %	17,16±1,25	38,14±1,52	***	36,33±2,97	***
Th (CD4), %	34,12±0,51	31,69±0,71	**	32,94±1,22	
Ts (CD8), %	28,40±0,44	33,71±0,71	***	32,72±0,98	***
ИРИ (CD4/CD8)	1,21±0,02	0,96±0,03	***	1,09±0,05	*
Вл.(CD19), %	13,54±0,48	10,94±0,33	***	11,83±0,55	*
Вл.(CD19),мкл	253,02±8,40	182,05±5,84	***	184,45±9,39	***
IgA, г/л	2,80±0,12	2,67±0,15		2,72±0,26	
IgM, г/л	1,10±0,05	1,53±0,10	***	1,64±0,13	***
IgG, г/л	12,93±0,34	10,93±0,29	***	11,88±0,53	
АтО, г/л	16,78±0,33	15,13±0,26	***	16,25±0,56	
IgE, МЕ	75,77±2,06	70,93±3,81		77,54±2,78	
ЦИК, у.е.	57,42±2,77	54,94±2,45		59,67±4,48	
ХЛ-t', мин.	22,48±0,54	27,38±1,08	***	24,06±0,45	*
Возраст	28,80±4,34	32,92±1,88		41,12±3,50	

Примечание: достоверность различий параметров пациентов с показателями доноров:

(*) - P<0,05; (**) - P<0,01; (***) - P<0,001.

Особенности иммунного статуса пациентов с ПОГП в анамнезе, характеризуются наличием Т- и В-лимфопении, дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, снижением уровня антителообразования и низкой функциональной активностью фагоцитарного звена – пол-

ная аналогия изменениям иммунного статуса при НП. Оценка иммунного статуса пациентов с ВОГП в анамнезе, несмотря на наличие Т- и В-лимфопении, позволяет сделать заключение о более высоких функциональных возможностях ИКК пациентов данной группы (по сравнению с ПОГП и НП) в процессе формирования иммунного ответа (нормальное соотношение иммунорегуляторных субпопуляций, более высокий уровень антителообразования и укладывающаяся в рамки региональной нормы функциональная активность фагоцитарного звена). Эти же выводы подтверждаются и корреляционным анализом: группе ВОГП взаимосвязи между иммунологическими параметрами отражают наличие регулирующего взаимовлияния всех функциональных звеньев ИС, в то время как в ПОГП-лимфоцитах отчетливо выражена автономность гуморального звена.

Таблица 5

Липидный спектр (%) и активность ферментов (мкЕ/10⁴ кл.) лимфоцитов доноров и пациентов с ОГП в анамнезе (M±m)

Липиды	Доноры (n=30)	ПОГП (n=18)	ВОГП (n= 7)
ХОЛ	20,42±1,18	12,11±0,71 *	11,42±0,55 *
ФЛ	30,08±1,46	18,85±0,90 *	20,83±0,71 *
ХОЛ/ФЛ	0,68±0,04	0,66±0,04	0,55±0,03 * **
СЖК	8,92±1,17	16,90±0,74 *	18,21±1,00 *
ТАГ	12,19±1,37	23,41±0,85 *	21,63±0,81 *
СЖК/ТГ	0,81±0,11	0,74±0,05	0,86±0,08
ЭХ	29,10±1,81	26,24±1,13	26,02±0,89
ЛФЛ	0,26±0,11	4,98±0,25 *	5,82±0,34 * **
СФМ	4,62±0,60	10,05±0,39 *	9,24±0,67 *
ФИ±ФС	5,15±0,72	6,84±0,50	8,45±0,68 *
ФЭА	26,49±1,79	30,94±0,80 *	29,21±1,80
ФХ	29,96±2,31	26,57±0,70	25,87±1,24
Ферменты	Доноры (n=37)	ПОГП (n=35)	ВОГП (n=18)
Г6ФДГ	2,74±0,31	2,65±0,20	6,78±1,21 * **
ГЗФДГ	0,84±0,16	0,25±0,05 *	0,09±0,04 * **
ЛДГ	0,84±0,08	2,14±0,15 *	3,11±0,39 **
НАДИЦДГ	1,95±0,25	0,33±0,05 *	1,66±0,30 **
НАДФИЦДГ	31,02±2,18	52,93±3,93 *	71,28±10,55 *
НАДГДГ	0,335±0,06	1,52±0,24 *	0,75±0,15 * **
НАДФГДГ	0,11±0,02	0,36±0,03 *	0,36±0,08 *
ОбрНАДГДГ	25,21±4,98	4,22±1,29 *	12,30±4,35
ОбрНАДФГДГ	7,02±1,49	2,14±0,27 *	3,12±0,69
НАДМДГ	21,62±1,67	19,65±1,67	18,97±2,30
НАДФМДГ	0,33±0,07	3,31±0,36 *	4,10±0,93 *
ГР	1,28±0,30	2,59±0,16 *	2,39±0,57

Примечание: * - достоверность отличия от параметров доноров (P<0,05);

** - достоверность отличия параметров в подгруппах (P<0,05).

Липидный спектр ОГП-лимфоцитов: при аналогичном НП-лимфоцитам снижении уровней ХОЛ и ФЛ в лимфоцитах обеих ОГП-групп, относительный показатель (ХОЛ/ФЛ) от донорского достоверно отличается только у ВОГП – он снижен за счет относительно большего содержания ФЛ, что предполагает бóльшую текучестью мембран. В ФЛ-спектре при ВОГП отмечено увеличение фракции ФИ+ФС, тогда как при ПОГП – ФЭА, как и в лимфоцитах группы НП, где относительное содержание этой фракции наивысшее. В обеих ОГП-группах достоверно выше донорского уровень сфингомиелина (СФМ), чего нет в группе НП. Вероятно, это связано с процессами субстратной стабилизации мембранных структур в защите от ПОЛ, поскольку уровень лизофосфолипидов (ЛФЛ) в обеих группах выше норматива.

Активность внутриклеточных дегидрогеназ также имеет ряд особенностей. Так, в отличие от доноров, в обеих группах ОГП ниже активность ГЗФДГ (самая низкая – в группе ВОГП). Значительно выше активность ЛДГ, НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-, НАДФИЦДГ) и НАДФ-малатдегидрогеназы (НАДФМДГ – малик-энзима) при "нормальном" уровне НАДМДГ (в отличие от НП-лимфоцитов).

Оценивая в целом метаболизм лимфоцитов пациентов, перенесших ВОГП, можно прийти к почти однозначному выводу о том, что он пребывает в значительно более "выгодной" ситуации, поскольку:

- активность ГбФДГ значительно выше донорского уровня, что предполагает высокий уровень синтетических процессов в клетке;
- высокая активность НАДФИЦДГ при нормативном (донорском) уровне активности НАДИЦДГ говорит не столько об отсутствии недостатка субстратов на начальных этапах ЦТК, сколько, косвенно, об активности синтетических (анаболических) реакций в клетке, обеспечиваемых высоким уровнем НАДФН;
- высокие активности НАД- НАДФГДГ, в сочетании с неотличимым от донорского уровнем активности ОбрНАДГДГ, говорят о значительно меньшей задействованности этого пути поставки интермедиатов на ЦТК и вероятности близкого к "нормальному" оттоку субстрата на аминокислотный обмен (это хорошо "согласуется" с высокой активностью ГбФДГ);
- отношения НАДФ/НАД- зависимых ферментов аналогичны донорским показателям, что свидетельствует о близком к "нормальному" уровне окислительного фосфорилирования в клетке – лимфоците группы ВОГП.

Совсем по-другому обстоят дела в лимфоцитах группы ПОГП – картина в принципе иная. Прежде всего, значительно снижена активность НАДИЦДГ, что говорит о снижении субстратного потока на начальных этапах ЦТК (чего нет в группе НП). Значительно снижена активность обрНАДГДГ, что при высоком уровне НАДГДГ, свидетельствует о резком увеличении потока метаболитов с аминокислотного обмена на ЦТК.

Если считать, что параметры липидного спектра и активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов доноров отражают некие среднепопуляционные нормы, то лимфоциты пациентов с ВОГП в анамнезе демонстрируют явно большие функциональные потенции. В связи с чем, кажется логичным в качестве дополнительной группы сравнения избрать именно группу ВОГП, ведь к развитию ОГП у них привели весьма грубые урогемодинамические расстройства в почке, а характеристики лимфоцитов говорят об их значительных функциональных возможностях: при относительной В-лимфопении уровень АТО, например, не страдает. Сравнение основных параметров исследованных групп показало, что в подавляющем большинстве случаев параметры НП-лимфоцитов "выглядят" даже "хуже" параметров ПОГП-лимфоцитов при, в целом, аналогичных тенденциях направленности изменений.

Следовательно, утверждение о высоком риске неблагоприятного исхода воспалительного процесса у больных патологической подвижностью почек отнюдь не голословно.

Остается выяснить следующее: а не являются ли обнаруженные изменения следствием внешних воздействий с постнатальным формированием данного типа реагирования ИС? Иначе говоря, надо определить меру наследования исследованных состояний. Для чего и было предпринято HLA-типирование пациентов.

В общей группе пациентов с ОГП (n=53) в анамнезе была подтверждена известная из литературы ассоциация HLA A10 с развитием острых гнойных заболеваний почек. Однако при разделении всей группы по этиопатогенетическому типу перенесенного заболевания на подгруппы, результаты изменились – ассоциация HLA-антигена A10 с ОГП "исчезла" при сохранении высокого относительного риска заболевания (RR при ПОГП – 2,41; RR при ВОГП – 3,17; табл.6.3).

Значимые HLA-ассоциации в обследованных группах

HLA антигены	Частота в популяции HLA (%)	Частота в группах HLA (%)	χ^2	Достоверность отличий (P)	Относительный риск (RR)	Этиологическая фракция (EF)
Вторичный острый гнойный пиелонефрит (n=18)						
A1	19,10	5,60	3,030	-	0,36	0,099
A2	48,50	55,60	0,112	-	1,34	0,141
A10	11,40	27,80	2,372	-	3,17	0,190
Aw19	31,40	5,60	6,367	<0,05	0,19	0,237
B7	20,60	11,10	1,685	-	0,56	0,087
B8	13,10	0,00	4,123	<0,05	0,18	0,000
B12	21,10	61,10	10,471	<0,01	5,67	0,503
B18	10,60	0,00	3,679	-	0,21	0,000
Первичный острый гнойный пиелонефрит (n=35)						
A1	19,10	2,90	5,353	<0,05	0,18	0,130
A2	48,50	60,00	1,494	-	1,61	0,227
A10	11,40	22,90	3,014	-	2,41	0,134
Aw19	31,40	14,30	3,704	-	0,40	0,214
B7	20,60	22,90	0,053	-	1,14	0,028
B8	13,10	0,00	5,035	<0,05	0,09	0,000
B12	21,10	31,40	1,559	-	1,74	0,134
B18	10,60	8,60	0,165	-	0,84	0,016
Нефроптоз (n=46)						
A1	19,10	13,00	0,788	-	0,67	0,064
A2	48,50	72,00	7,189	<0,01	2,69	0,451
A10	11,40	15,20	0,518	-	1,39	0,043
Aw19	31,40	15,20	4,076	<0,05	0,42	0,210
B7	20,60	37,00	4,167	<0,05	2,19	0,201
B8	13,10	2,20	4,259	<0,05	0,21	0,082
B12	21,10	15,20	0,680	-	0,70	0,065
B18	10,60	0,00	5,472	<0,05	0,08	0,000

В обеих подгруппах отмечено снижение частоты встречаемости HLA A1 B8 (у пациентов с ПОГП достоверно ниже). Отмечено достоверное увеличение встречаемости антигена HLA B12 у пациентов с ВОГП (P<0,01) и тенденция к его увеличению в группе ПОГП. Общность тенденций отмечена и в распределении антигена HLA Aw19 – встречаемость снижена в обеих группах (при ВОГП – достоверно).

Отсутствие HLAB8-антигена – антигена "сильного иммунного ответа" (HLA-гаплотип B8Dr3 вообще рассматривается как маркер долголетия; Caruso C. et al., 2001), маркирующего кавказоидов (Fefelova V.V., 1990; Candore G. et al., 1994, 1998; D. Lio et al., 1997), – позволяет предположить

известную детерминированность острого гнойного (в особенности необструктивного) пиелонефрита: в красноярской популяции восточных славян лица, склонные к воспалительным заболеваниям почек, утратили типичные для восточноевропейских славян HLA-антигены. Противоречия с известными литературными данными о повышенной его встречаемости у больных ОГП могут быть объяснены, вероятнее всего, "отсевом" лиц с явно патологическими анализами крови и мочи (свидетельствовавших о наличии очага воспаления – калькулезного пиелонефрита) на этапе отбора пациентов. Поскольку HLAB8-антиген ассоциирован с гиперреактивностью, то лица с хроническим пиелонефритом, протекающим на фоне аутоиммунных заболеваний, просто не были обследованы.

HLA-антигены A10 и B12 ассоциированы с явно положительными отличиями иммунограмм (относительно высокое содержание Th) и структурно-метаболических параметров (высокий уровень субстратного потока по ЦТК и поступления интермедиатов на аминокислотный обмен, относительно высокая активность ПФП) при наличии фенотипов A10«+» или B12«+», по сравнению с индивидами, носителями фенотипов A10«-» и B12«-», что еще раз косвенно подтверждает тезис об известной случайности (в смысле возможной ятрогении) возникновения у них ОГП. Как нам представляется, риск развития ОГП ассоциирован не только и не столько с увеличением встречаемости A10, B12 HLA-антигенов, сколько с явно сниженной встречаемостью A1 (в подгруппе ПОГП различия достоверны) и отсутствием B8 в исследованной группе. Как присутствие, так и отсутствие определенных HLA-антигенов предполагает наличие генетически запрограммированных вариантов функционирования иммунной системы, что и определяет особенности возникновения, тяжести течения и исхода гнойного воспаления почек.

Результаты типирования, в группе "больных" патологической подвижностью почек показали, что встречаемость A2, A19 и B7, B8 HLA-антигенов достоверно отличалась у них от среднепопуляционного распределения, причем, встречаемость HLA-антигенов A19 и B8 понижена, а A2 и B7 – повышена. Сравнение средних показателей иммунного статуса "больных" НП с данными носителей того или иного HLA-фенотипа, показало, что в большинстве они неотличимы от показателей подгрупп HLA A2«+» и B7«+». Сравнение параметров иммунограмм подгруппы носителей HLA-гаплотипа A2B7 (A2B7«+») и подгруппы, где он отсутствовал (HLA A2B7«-

»), с данными группы НП (чаще всего он регистрировался именно в этой группе – 13 человек, 28,3%) показало, что при наличии данного гаплотипа некоторые показатели "выглядят хуже" (достоверно меньше Т-лимфоцитов (CD3) и Т-хелперов (CD4), больше IgM) чем в среднем в группе НП.

Не меньший интерес представляют и сравнение структурно-метаболических параметров лимфоцитов больных НП с таковыми при наличии того или HLA-фенотипа. Большинство полученных ассоциаций между HLA антигеном A2 и B7 с показателями активности дегидрогеназ и липидным спектром НП-лимфоцитов четко соответствует тенденциям изменений параметров лимфоцитов больных НП. В частности, достоверное повышение активности НАДФМДГ, снижение активности ГбФДГ, относительно высокое содержание ФЭА.

HLA-гаплотип A2B7 может считаться маркером патологической подвижности почек – в группе обследованных он встречается в 8 раз чаще (Зарецкая Ю.М., 1983; Ikaheimo I. et al., 1996), чем в популяции кавказоидов (кавказоидов маркируют HLA-антигены A1 и B8; HLAB8 присутствует исключительно у них). Этот же гаплотип маркирует "низкий" иммунный ответ (Stachowski J. et al., 1995), поэтому вполне уместно говорить о первичности иммунодефицитного состояния, регистрируемого у них – "больных" НП.

В итоге, полученные данные позволяют с достаточной долей убежденности заключить следующее: помимо известных соматотипических характеристик (лептосомность, долихоморфность) лиц, страдающих гипермобильностью почек, давно известных особенностей их психики, эмпирических, достаточно голословных, указаний на "первичную слабость соединительной ткани", констатированных А.И.Неймарком и соавт. (1998) нарушений системы гемостаза, как проявление мезенхимальной дисплазии, нами получены характеристики их иммунной системы. Но, главное – получены абсолютные конституциональные маркеры (HLA-антигены A2 и B7; HLA-гаплотип A2B7), с которыми в достаточной мере (степенью вероятности) ассоциирован тот структурно-метаболический паттерн, который

Этиопатогенетические различия необструктивного ("первичного" – ПОГП) и обструктивного ("вторичного" – ВОГП) типов острого гнойного пиелонефритов

Факторы		ПОГП	ВОГП	
<i>HLA-маркеры</i>		A1(-), B8(-)	A1(-), B8(-), A10(+), B12(+)	
<i>ЦНС</i>		Серотонинэргическая установка головного мозга	Дофаминэргическая установка головного мозга	
<i>Онтогенетически сформированная "функциональная ось"</i>		Гипоталамус-гипофиз-надпочечники	Гипоталамус-гипофиз-тимус	
<i>Преобладающий отдел вегетативной НС</i>		Симпатическая	Парасимпатическая	
<i>Исходное состояние иммунной системы</i>	<i>Т-клеточное звено</i>	Т-лимфопения (≥ 200 кл.); Th \downarrow ; Ts \uparrow ; Th/Ts <1 .	Т-лимфопения (≥ 200 кл.); Th =N; Ts \uparrow ; Th/Ts >1 .	
	<i>Гуморальное звено</i>	В-лимфопения (≥ 70 кл.); IgA=N; IgM \uparrow ; IgG \downarrow	В-лимфопения (≥ 70 кл.); IgA=N; IgM \uparrow ; IgG=N.	
	<i>Макрофагальное звено</i>	Увеличение ХЛ- t' (мин) $\geq 20\%$	ХЛ- t' (мин) $\leq 10\%$	
<i>Структурно-метаболический паттерн лимфоцитов</i>	<i>Состояние мембран (липидный спектр)</i>		Относительное преобладание фракции фосфоэтаноламина.	
	<i>Метаболизм</i>	<i>гликолиз</i>	ГЗФДГ \downarrow ; ЛДГ \uparrow	ГЗФДГ $\downarrow\downarrow$; ЛДГ $\uparrow\uparrow$
		<i>ПФП</i>	Г6ФДГ=N	Г6ФДГ $\uparrow\uparrow$
		<i>ЦТК</i>	НАДИЦДГ $\downarrow\downarrow$; НАДФИЦДГ \uparrow НАДГДГ $\uparrow\uparrow$; НАДФГДГ \uparrow обрНАДГДГ $\downarrow\downarrow$; обрНАДФГДГ=N НАДМДГ=N; НАДФМДГ \uparrow Восполнение дефицита субстрата начальных этапах ЦТК за счет аминокислотного обмена.	НАДИЦДГ=N; НАДФИЦДГ \uparrow НАДГДГ \uparrow ; НАДФГДГ \uparrow обрНАДГДГ=N; обрНАДФГДГ=N НАДМДГ=N; НАДФМДГ \uparrow Отсутствие дефицита субстрата на начальных этапах ЦТК; поставка интермедиатов на обмен аминокислот.
<i>Характеристика иммунной системы (ИС) в целом</i>		Относительно низкие функциональные возможности; разобщение звеньев ИС.	Относительно высокие функциональные возможности; сопряженность всех звеньев ИС.	
<i>Предрасполагающие факторы</i>		Возможны аномалии структуры почек. Функциональный (напр., при остром цистите) ПМР или врожденный ПМР (скрытое течение). Гормональная атония верхних мочевых путей (ранние сроки беременности, прием гормональных контрацептивов, пубертат и пр.).	1. Любые органические обструктивные процессы в мочевых путях. 2. МКБ.	
<i>Уродинамические нарушения</i>		Функциональные (напр., атония), преходящие.	Длительная окклюзия мочеточника.	
<i>Гемодинамические нарушения</i>		Кратковременные, невыраженные.	Продолжительные, грубые.	
<i>Пиелоренальные рефлюксы</i>		Тубулогломерулярные, пиелотубулярные (внутрилоханочное давление ≥ 20 см вод. ст.)	Пиело-тубулярные, -лимфатические, -венозные (внутрилоханочное давление $\gg 20$ см вод. ст.)	
<i>Характер микрофлоры</i>		"Госпитализм" значения не имеет.	Возможно ятрогенное внесение инфекции.	

и предопределяют норму реакции данного рода индивидов. Характеризуется он несколькими основополагающими особенностями: высокой вязкостью мембран, связанной, очевидно, с аномалией ее фосфолипидной организации, низкой активностью пентозо-фосфатного пути, вовлечением в процесс окислительного фосфорилирования субстратов аминокислотного обмена, активным переводом субстратов ЦТК (малата) в пируват с дальнейшим, вероятным, потреблением ацетилКоА в фосфолипидном обмене.

В целом схожая картина получена и у пациентов, перенесших необструктивный острый гнойный пиелонефрит, спустя 1-2,5 года после эпизода самого заболевания, в отличие от тех, кто был оперирован в эти же сроки по поводу обструктивной формы этого заболевания. Принципиальнейшие различия особенностей обмена лимфоцитов, отразившиеся и в кардинальных различиях иммунограмм этих совершенно разных групп обследованных, позволяют сделать важный вывод. Если при ПОГП есть все основания говорить о предрасположенности к неблагоприятному течению инфекционно-воспалительного процесса (полная аналогия с выводами Н.И. Камзалаковой (2000) о детерминированности генерализации гнойной хирургической инфекции, в связи с чем ПОГП – вариант ГГХИ), то при ВОГП – таких оснований нет и эпизод тяжелейшего гнойного заболевания почек во многом обусловлен действительно фатальным стечением обстоятельств и ятрогенией в том числе.

Описанная структурно-метаболическая организация обмена есть некий универсальный обменный статус, характеризующий общий адаптационный синдром, который регистрируется и в норме, у здоровых людей, во время приспособительных реакций к новым климато-географическим условиям, физиологически протекающей беременности и пр. (Булыгин Г.В. и соавт., 1999). Но применительно к индивидам, фенотип которых соответствует понятию диспластический синдром, уместно говорить о хронической дезадаптации, не позволяющей адекватно реагировать на происходящее, правильно формировать иммунный ответ, правильно приспособиться. Собственно речь идет об онтогенетически сформировавшейся, присущей им и характеризующей их (серотонинэргическая установка головного мозга – надпочечники – иммуно-супрессия), гомеостатической триаде – нервной, эндокринной и иммунной систем, как-то обеспечивающую некое оптимальное для них состояние, требуемое для выполнения той или иной функции, некий баланс, легко "срывающимся" при изменении внешних условий. Не-

возможно выделить ведущее звено этой триады – настолько тесны взаимодействия, поскольку формировалась она на очень ранних этапах эмбриогенеза.

ВЫВОДЫ

1. Адипоциты паранефрального жирового тела, по сравнению с адипоцитами подкожной жировой клетчатки лиц с патологической подвижностью почек отличаются от адипоцитов тех же локализаций группы сравнения в наименьшей степени: они а) содержат достоверно больше триацилглицеридов – субстрата-депо жирных кислот; б) в них достоверно выше активность глицерол-3-фосфатдегидрогеназы – ключевого фермента липогенеза; в) морфометрически они достоверно не отличаются от адипоцитов паранефрии группы сравнения. Адипоциты обоих исследованных жировых депо лиц "страдающих" нефроптозом отличаются снижением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
2. Особенности обмена липидов в адипоцитах паранефрии лиц с нефроптозом обусловлены характером регуляции их функции: количество катехоламин-рецепторных комплексов на них достоверно меньше, чем на адипоцитах подкожной жировой клетчатки (неотличимо от адипоцитов паранефрии группы сравнения).
3. Патологическая подвижность почек маркируется HLA A2 и B7 антигенами, HLA гаплотипом A2B7. Данный гаплотип встречается у них в 8 раз чаще, чем в популяции европеоидов.
4. Структурно-метаболический паттерн лимфоцитов лиц с патологической подвижностью почек отличается высокой микровязкостью цитозольных мембран, снижением активности (ферментопатией) глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Данная ферментопатия, проявившаяся и в адипоцитах, и в лимфоцитах "больных" нефроптозом, может быть отнесена к биохимическим маркерам лиц, отмеченных патологической подвижностью почек.
5. Совокупность данных морфометрии, метаболических параметров, особенностей регуляции адипоцитов паранефрии и данные иммуногенетического обследования позволяет считать нефроптоз результатом гипопластической морфодисплазии паранефрального жирового тела.
6. "Больные" нефроптозом и бывшие пациенты, перенесшие острый гнойный пиелонефрит, характеризуются отсутствием HLA-антигена B8 и достоверным снижением встречаемости HLA-антигена A1 – конституциональных

маркеров европеоидов. HLA-маркером острого гнойного пиелонефрита в красноярской популяции европеоидов может считаться В12 HLA-антиген.

7. Структурно-метаболические паттерны лимфоцитов лиц с нефроптозом и тех, кто перенес необструктивный (первичный) острый гнойный пиелонефрит, в целом идентичны. В отличие от лимфоцитов группы пациентов, перенесших обструктивный (вторичный) острый гнойный пиелонефрит, в лимфоцитах указанных групп отмечаются снижение текучести мембран, интенсифицирован липидный обмен. Высокий уровень обмена липидов поддерживается за счет активации потока субстратов с аминокислотного обмена через каскад реакций заключительных этапов ЦТК – пируват – АцетилКоА – жирные кислоты. Указанное, в совокупности со снижением активности пентозофосфатного пути, говорит об ограничении способности лимфоцитов данных групп к биосинтетическим процессам.

8. Иммунный статус пациентов, перенесших ранее (от 1 до 2,5 лет) необструктивный острый гнойный пиелонефрит, характеризуется лимфопенией и Т-иммунодефицитом различной степени тяжести, низкой функциональной активностью гуморального звена с уменьшением способности к антителообразованию и дисгаммаглобулинемией, снижением функциональной активности фагоцитов, т.е. полностью аналогичны "больным" нефроптозом. Для перенесших в те же сроки обструктивный острый гнойный пиелонефрит, напротив, характерно отсутствие лимфопении и Т-иммунодефицита, высокая способность клеток к антителообразованию, высокая функциональная активность фагоцитов.

9. Отличия структурно-метаболических параметров и особенности иммунного статуса групп "больных" нефроптозом и перенесших необструктивный (первичный) острый гнойный пиелонефрит в значительной мере ассоциированы с присутствием в HLA-фенотипе А2 и В7 антигенов и HLA-гаплотипа А2В7.

Практические рекомендации.

а. Факт наличия у больного нефроптоза или аномалии положения почек (как, вероятно и любой другой аномалии развития) может считаться фактором риска послеоперационных гнойно-септических осложнений. С целью снижения риска развития таковых (при плановых оперативных вмешательствах, особенно по поводу аномалий развития) наряду с общепринятым предоперационным исследованием иммунного статуса больного, считать целесообразным включение в комплексное обследование следующих методов оценки

функционального состояния иммунокомпетентных клеток: определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и содержания в клетках основных структурных компонентов мембран (холестерин, фосфолипиды).

b. В качестве метода, альтернативного метаболическим исследованиям, может быть рекомендовано HLA-типирование. HLA-фенотип A2 или HLA-гаплотип A2B7 – наиболее достоверные факторы риска воспалительных осложнений оперативного вмешательства или неблагоприятного исхода гнойной хирургической инфекции.

c. Все больные необструктивным острым пиелонефритом нуждаются в проведении метаболической иммунокоррекции (нуклеинат натрия, глутамат, глутоксим, янтарная кислота, липоевая кислота, эссенциале), а при сочетании Т-иммунодефицита и нарушений внутриклеточного обмена, показано подключение и специфических Т-иммунокорректоров (Т-активин, тимоген, гликопин, иммунофан) после анализа иммунограммы.

d. Все манипуляции, связанные с эндоскопическими вмешательствами у больных камнями мочеточников, надлежит предварять перкутанной нефростомией и сочетать их с одновременным введением антибактериальных препаратов (субмаксимальных разовых доз антибиотиков широкого спектра) после восстановления пассажа мочи. Следует, вероятно, отказаться от дренирования верхних мочевых путей при окклюзии посредством мочеточникового катетера, как крайне ненадежного и не гарантирующего низкого внутрилоханочного давления способа.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Гнойный пиелонефрит беременных и эффективность комплексной интенсивной терапии / Бронер В.Р., Волкова Г.А., Андрейчиков А.В., Репина Е.В. - Интенсивная терапия в хирургии. Тез. докл. краевой конф.. Красноярск, октябрь, 1989 г. – Красноярск, 1989. – С.47-48.
2. Острый гнойный пиелонефрит в сочетании с сахарным диабетом / Павловская З.А., Волкова Г.А., Бронер В.Р., Андрейчиков А.В. - Интенсивная терапия в хирургии. Тез. докл. краевой конф.. – Красноярск, октябрь, 1989 г. – Красноярск, 1989. – С.33-34.
3. Андрейчиков А.В., Павловская З.А., Бронер В.Р. Применение диуретических функционально-нагрузочных тестов в диагностике скрытой обструкции пиелоуретерального сегмента/Актуальные вопросы клинической

медицины. Сборник науч. работ, посв. 50-летию ККБ №1. - Красноярск, 1990 - Т.2. - С. 62-63.

4. Андрейчиков А.В., Андрейчикова З.А. Ренефропексии. / Актуальные вопросы клинической медицины. Сборник науч. работ, посв. 50-летию ККБ №1. - Красноярск, 1990 – Т.2. – С.66-67.

5. Острый гнойный пиелонефрит в различных районах Красноярского края / Павловская З.А., Бронер В.Р., Волкова Г.А., Андрейчиков А.В., Жданова Е.Д. / Значение гнойно-септических процессов хирургии. – Красноярск, 1991. - С. 55.

6. Особенности течения и лечения острого гнойного пиелонефрита в условиях г.Красноярска / Павловская З.А., Бурганова Т.В., Волкова Г.А., Бронер В.Р., Андрейчиков А.В. Пучко А.В. / Значение гнойно-септических процессов хирургии. - Красноярск, 1991. - С. 56.

7. Андрейчиков А.В. Павловская З.А. Уролитиаз - одно из осложнений нефроптоза? / Пленум Всероссийского научного общества урологов. Тезисы докладов. Ростов-на Дону, 24-25 сентября 1992 г. - Ростов-на Дону, 1992 г. - С.117-119.

8. Андрейчиков А.В. Камзалакова Н.И. Маслов А.В. Нейроиммунологические аспекты морфодисплазий. Молодые ученые - практическому здравоохранению / Сб. работ молодых ученых КрасГМА. - Красноярск, 1994 – С.32.

9. Швецкий А.Г. Фефелова В.В. Андрейчиков А.В. Иммуногенетические аспекты гнойной хирургической инфекции / Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Сб. раб. - Иркутск, 1995. - Т.1. - С.67-68.

10. Длительная внутриаортальная и региональная внутриартериальная инфузия в лечении острых гнойных пиелонефритов / Павловская З.А. Протопопов А.В. Бронер В.Р. Волкова Г.А. Андрейчиков А.В. Павловский С.В. Бронер Р.В. / Вопросы неотложной хирургии. Выпуск 1.-- Красноярск, 1995.-С.83.

11. Острый гнойный пиелонефрит: микрофлора или генетика? / Андрейчиков А.В. Камзалакова Н.И. Швецкий А.Г. Булыгин Г.В. Фефелова В.В. / Пленум Правления Всероссийского общества урологов - материалы. Екатеринбург, 15-18 октября 1996 г. - М., 1996. - С.70-72

12. Острый гнойный пиелонефрит - вариант генерализованной гнойной хирургической инфекции. Иммуно-генетический аспект / Андрейчиков А.В.

Камзалакова Н.И. Швецкий А.Г. / Пленум Правления Всероссийского общества урологов - материалы. Екатеринбург, 15-18 октября 1996 г. - М., 1996. - С 67-69.

13. Хронический пиелонефрит при нефроптозе: HLA-маркеры / Андрейчиков А.В. Павловская З.А. Булыгин Г.В. Швецкий А.Г. Капсаргин Ф.П. Камзалакова Н.И. Фефелова В.В. / Пленум Правления Всероссийского общества урологов - материалы. Екатеринбург, 15-18 октября 1996 г. - М., 1996. - С.72-73

14. Андрейчиков А.В. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И. HLA-типирование, как метод выявления групп риска гнойных заболеваний почек / 2-ая всеросс. конф. "Гомеостаз и инфекционный процесс", Саратов, 19-21 мая 1998 г. Материалы.- Саратов 1998. - С.6.

15. Андрейчиков А.В., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И. Новая концепция патогенеза гнойной хирургической инфекции (ГХИ): метаболический иммунодефицит, коррелирующий с HLA-антигенами локусов "А"и"В". International jour. on immunorehabilitation. - July, 1998. - N 8. - P.358.

16. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И. Андрейчиков А.В. Метаболические основы регуляции иммунного ответа Монография. - Новосибирск, СО РАМН, 1999. - 346 с.

17. Andreychikov A.V., Bulygin G.V., Kamzalakova N.I. Bases of immune respond disregulation in carriers of less adaptive genomes / Main tendencies in forming health in people of North . Proceedings of the Scientific Conference – Krasnoyarsk, 3-4 Nov.1999. - Красноярск, 1999. – С. 17-20.

18. Камзалакова Н.И., Швецкий А.Г., Булыгин Г.В. Андрейчиков А.В. Современные подходы к проблеме развития и генерализации гнойной хирургической инфекции / Сибирский мед. журнал. – 1999. - №3. – С.10-15.

19. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И. Андрейчиков А.В. Генерализация гнойной хирургической инфекции, как следствие метаболического иммунодефицита // Сибирский медицинский журнал. - 1999. - №4. – С.20-23.

20. Андрейчиков А.В. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И. Нефроптоз: метаболические основы иммунодефицита // International jour. on immunorehabilitation. – July, 1999. - N 12, 407. - P.107.

21. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Андрейчиков А.В. Метаболический иммунодефицит – основа генерализации гнойной хирургической инфекции // International jour. on immunorehabilitation. – July, 1999. - N 12, 352. - P.93.

22. Фирсов М.А., Андрейчиков А.В., Камзалакова Н.И. Особенности течения различных этиопатогенетических форм острого гнойного пиелонефрита у женщин / Науки о человеке. Томск, СМГУ.-2000. - С. 157-158
23. Андрейчиков А.В. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И. Нефроптоз: нейроиммунологический аспект проблемы // Сибирский медицинский журнал. 2000. - №1. – С.16-19.
24. Булыгин Г.В. Швецкий А.Г. Тихонова Е.П. Андрейчиков А.В. Метаболический механизм регуляции иммунного ответа при инфекционно-воспалительном процессе. // Аллергология и иммунология. - 2001. - Т.2. - №2. - С.65-66.
25. Нефроптоз – результат гипопластической морфодисплазии паранефрия / Андрейчиков А.В. Журавлев В.Н., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Булыгин В.Г., Сарап П.А. / Матер. Всеросс. конф. "Проблемы морфологии (теоретические и клинический аспекты)", 14-16 мая 2002 г., Сочи. - М.: Изд. РАЕ, 2002. - С. 94.
26. Андрейчиков А.В. Журавлев В.Н., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Булыгин В.Г., Сарап П.А. / Метаболический иммунодефицит при аномалиях развития почек: стресс или унаследованные ферментопатии? / Матер. III Всеросс. конф. "Гомеостаз и инфекционный процесс", 14-16 мая 2002 г., Сочи. - М.: Изд. РАЕ, 2002. - С. 129.
27. Андрейчиков А.В. Подвижная почка или метаболический паттерн отмеченных нефроптозом/ - Монография. - Красноярск, Поликом. - 2002. – 196 с.
- Изобретения**
- 28."Способ прогноза исхода генерализованной гнойной хирургической инфекции" Патент N 2154828. Приоритет от 28.07.98 г. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Швецкий А.Г.
- 29."Способ прогноза развития послеоперационных осложнений в виде генерализованной гнойной хирургической инфекции" Патент N 2153674. Приоритет от 28.07.98 г. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Швецкий А.Г.
- Учебно-методические пособия**
- 30.Курс клинической иммунологии / Булыгин Г.В. Камзалакова Н.И. Куртасова Л.М., Андрейчиков А.В., Машанов А.А. / Учебное пособие. - Красноярск, 1996. – 233 с.
- 31.Андрейчиков А.В. Урология ab ovo: Учебное пособие. - Красноярск, 2000. – 96 с.