

УДК 616.611-002:616.61:611-018.74

Изменения эндотелия капилляров клубочков и артериол почек у больных хроническим гломерулонефритом

*Т.Б. Бевзенко, П.А. Чернобривцев**Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького***Ключевые слова:** мезангеальный хронический гломерулонефрит, эндотелий, иммунокомплексное повреждение

Введение

Почки больше других органов зависят от функционального состояния эндотелия сосудов, который является первым слоем на пути ультрафильтрации в капиллярах клубочков [3]. Современные данные свидетельствуют о важной роли эндотелиальной дисфункции сосудов в патогенезе и прогрессировании хронического гломерулонефрита (ХГН) [1]. На предыдущих этапах нами установлено, что при мезангиальных ХГН наблюдается выраженная эндотелиальная дисфункция, которую отражают изменения показателей в крови нитритов (конечных стойких продуктов метаболизма системы оксида азота), циклического гуанозинмонофосфата (вторичного мессенджера оксида азота), эндотелина-1, ангиотензина-2, интерлейкина-1b, туморонекротического фактора α и простациклина (но не тромбксана), коррелирующие между собой, что зависит от морфологической формы заболевания, тяжести тубулоинтерстициального компонента (ТИК) и наличия нефротического синдрома, связано с уровнями артериального давления и периферического сосудистого сопротивления, а параметры эндотелина-1 оказывают патогенетическое воздействие на степень поражения клубочков, канальцев и стромы почек [2, 4].

Цель работы

Под наблюдением находились 49 больных ХГН (25 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 16 до 67 лет (в среднем $36 \pm 2,4$ лет). Длительность манифестации заболевания составляла от 2 месяцев до 14 лет (в среднем $3 \pm 0,4$ лет). У 29% пациентов диагностирован нефротический синдром, у 35% констатирована систолическая артериальная гипертензия (>140 мм рт.ст.), у 33% – диастолическая (>90 мм рт.ст.). Уровень среднего артериального давления составил $115 \pm 3,2$ мм рт.ст., параметры периферического сосудистого сопротивления – $2817 \pm 101,9$ дин·с·см⁻⁵. Больные находились в I-III стадиях хронического заболевания почек (величины клубочковой фильтрации составили от 33 до 129 мл/мин, в среднем – $118 \pm 7,5$ мл/мин).

Всем больным выполнена пункционная нефробиопсия. В 76% случаях установлен мезангиопролиферативный ХГН (МПГН), в остальных 24% – мезангиокапиллярный (МКГН). У 78% от числа обследованных пациентов имел место ТИК почечной патологии. На анализаторе “BS-200” (Китай) определяли уровень креатинина в сыворотке крови с последующим подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Гольта. Нефробиопсию выполняли на фоне атаралгезии под контролем ультразвукового исследования почки. Использовалась методика “TrueCut” («настоящего среза») с применением высокоскоростного пистолета “Biopty” (фирма “Bard”). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, альциановым синим и по Ван-Гизону, ставилась PAS-реакция. Кроме того, проводили иммуноферментный (с пероксидазной меткой) и иммунофлюоресцентный (определение иммуноглобулиновых депозитов) методы исследования тканей почек. Поражение отдельных почечных структур (клубочков, канальцев, стромы, сосудов) мы оценивали в баллах (от 0 до 3). При этом подсчитывали средний показатель повреждений

(СПП).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на компьютере с помощью вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы "Microsoft Excel" и "Statistica-Stat-Soft", США). Оценивали средние значения, их ошибки, коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона-Рао, хи-квадрат и достоверность статистических показателей (p).

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных больных выделены 3 группы: с пролиферацией эндотелия капилляров клубочков (1-я группа), с отложениями субэндотелиально иммуноглобулинов (Ig) A, G, M (2-я) и с пролиферацией эндотелия артериол почек (3-я). 1-ю группу составили 27% больных, 2-ю – 41%, 3-ю – 31%. Если депозиты иммуноглобулинов обнаружены у всех пациентов с МКГН, то при МПГН только в 24% случаев ($p=0,001$). Стадия заболевания влияет на степень пролиферации эндотелия капилляров ($p=0,023$), а выраженность ТИК – на пролиферацию эндотелия более крупных сосудов ($p=0,017$). Регрессионный анализ отражает прямую зависимость функции почек от изменений эндотелиоцитов капилляров ($p=0,003$), а корреляционный анализ указывает на позитивную связь тяжести ТИК и эндотелиальных клеток сосудов ($p=0,010$).

Необходимо отметить, что эндотелиальные механизмы прогрессирования ХГН представляют определенный интерес в контексте с развитием фиброза в строме почек, степень которого обратно соотносится с величиной клубочковой фильтрации [8]. A.Bohle et al. [5] считают ТИК прогнознегативным фактором течения заболевания. У больных ХГН ТИК тесно связан с дисфункцией эндотелия, причем показано значение активации и повреждения эндотелия не только в клубочковых, а и в перитубулярных капиллярах [7], который сам продуцирует факторы, влияющие на клеточную адгезию, сосудистую проницаемость, пролиферацию фибробластов.

Морфологическая форма ХГН оказывает воздействие на степень изменений эндотелия капилляров ($p=0,002$) и уровень отложения в них иммуноглобулинов ($p<0,001$). Дисперсионный анализ показывает отсутствие зависимости изменения эндотелиоцитов от наличия нефротического синдрома, уровней артериального давления и периферического сосудистого сопротивления. Следует отметить прямую корреляционную связь между степенью пролиферации эндотелиальных клеток и иммуноглобулиновых депозитов ($p=0,001$), но отсутствие соотношений между характером изменений эндотелиальных клеток капилляров и артериол.

У обследованных больных ХГН установленное нами отсутствие прямого влияния нефротического синдрома на степень пролиферации эндотелиоцитов оказалось несколько неожиданным, поскольку имеющиеся данные литературы по этому вопросу свидетельствуют об обратном. Так, наряду с гломерулярной базальной мембраной капилляров и ножками подоцитов, эндотелий клубочков является составляющей фильтра для прохождения плазменных белков в мочу [6].

Если на пролиферацию эндотелия сосудов влияют СПП капилляров клубочков ($p=0,009$), канальцев ($p=0,042$), стромы ($p=0,002$) и сосудов ($p<0,001$), то на состояние эндотелия канальцев – только СПП капилляров ($p<0,001$) и сосудов ($p<0,001$). В свою очередь, существует зависимость СПП капилляров от выраженности изменений эндотелия капилляров и отложения под ними иммуноглобулинов (соответственно $p<0,001$ и $p=0,020$), СПП канальцев и сосудов – от эндотелия артериол ($p=0,007$ и $p<0,001$).

По данным многофакторного дисперсионного анализа на интегральную тяжесть морфологических признаков ХГН оказывают существенное влияние ($p<0,001$) выраженность пролиферации эндотелиальных клеток капилляров клубочков и более крупных сосудов. От степени изменений эндотелия гломерулярных капилляров и артериол почек не зависит состояние эпителия канальцев и периваскулярной инфильтрации. Как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, степень пролиферации эндотелия капилляров воздействует на тяжесть сращений капиллярных петель с капсулой клубочков ($p=0,001$) и пролиферации эпителия капсулы ($p=0,021$), развитие микрополуний ($p=0,002$), склероз/гиалиноз клубочков, стромы и сосудов (соответственно $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$), а пролиферация эндотелия артериол – на пролиферацию мезангиальных клеток ($p=0,010$), увеличение мезангиального матрикса ($p=0,002$), лимфогистиоцитарную инфильтрацию интерстиция ($p=0,035$), плазматическое пропитывание и склероз сосудов (соответственно $p=0,001$ и $p=0,002$). Субэндотелиальные отложения иммуноглобулинов капилляров оказывают воздействие на утолщение базальной мембраны капилляров ($p<0,001$).

Полученные результаты позволяют сделать следующие заключения: а) пролиферация эндотелия капилляров определяет склеротические изменения в структурах почек; 2) пролиферация эндотелия артериол влияет на другие васкулярные, а также мезангиальные изменения; 3) в пролиферации базальной мембраны капилляров участвуют иммунокомплексные повреждения их эндотелия.

Регрессионный анализ показывает прямую зависимость выраженности поражения эндотелия артериол от степени увеличения мезангиального матрикса ($p=0,002$), пролиферации эпителия капсулы ($p=0,003$), лимфоплазматической инфильтрации и склероза стромы (соответственно $p=0,025$ и $p=0,014$). Вместе с тем, существует обратное соотношение со степенью утолщения базальной мембраны капилляров клу-

бочков ($p=0,006$). Эти данные позволяют предположить более значительную пролиферацию эндотелия артериол у больных МПГН.

Имеет место прямая корреляционная связь выраженности пролиферации эндотелия капилляров клубочков с отложением в них IgG ($p<0,001$) и IgM ($p=0,038$), а также депозитов IgG в мезангиуме и строме (соответственно $p=0,003$ и $p=0,043$). Более того, отложения иммуноглобулинов под эндотелием позитивно связаны ($p<0,001$) с уровнем депозитов IgG и IgM в других структурах капилляров.

Выводы

1. Пролиферация эндотелия артериол наблюдается у 31% больных мезангиальными ХГН, эндотелия капилляров клубочков – у 27%, а отложения под ним IgA, IgG, IgM – у 41%.

2. Изменения эндотелия зависят от морфологической формы заболевания (МПГН или МКГН), взаимосвязаны с функцией почек, тяжестью поражения отдельных почечных структур (клубочков, канальцев, стромы, сосудов), определяют пролиферацию мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса, склеротические гломерулярные, интерстициальные и сосудистые изменения.

3. Патогенез пролиферации эндотелиоцитов обусловлен их иммунокомплексным повреждением.

Литература:

1. Бобкова И. Н. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции / И. Н. Бобкова, Н. В. Чеботарева, В. В. Рамеев // Тер. арх. - 2005. - Т. 77, № 6. - С. 92 - 96.
2. Зяблицев С. В. Дисфункция эндотелия при мезангиальных гломерулонефритах / С. В. Зяблицев, П. А. Чернобривцев, О. В. Синяченко // Вестн. неотл. восстанов. мед. - 2009. - Т. 10, № 2. - С. 206 - 209.
3. Семидоцкая Ж. А. Показатели эндотелина-1 и фибронектина у больных диабетической нефропатией / Ж. А. Семидоцкая, А. А. Перерва // Укр. тер. журн. - 2004. - № 1. - С. 66 - 68.
4. Чернобривцев П. А. Влияние дисфункции эндотелия на патогенез мезангиальных гломерулонефритов / П. А. Чернобривцев, С. В. Зяблицев, О. В. Синяченко // Укр. мед. альманах. - 2009. - Т. 12, № 2. - С. 74 - 76.
5. Bohle A. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: a view from the interstitium / A. Bohle, F. Strutz, G. Muller // Exp. Nephrol. - 2009. - Vol. 2. - P. 205 - 210.
6. Jalanko H. Genetic kidney diseases disclose the pathogenesis of proteinuria / H. Jalanko, J. Patrakka, K. Tryggyason, C. Holmberg // Ann. Med. - 2001. - Vol. 33, N 8. - P. 526 - 533.
7. Kang D. H. Role of microvascular endothelium in progressive renal disease / D. H. Kang, J. Kanellis, C. Hugo // J. Am. Soc. Nephrol. - 2002. - Vol. 13. - P. 806 - 816.
8. Meyer T. W. Tubular injury in glomerular disease / T. W. Meyer // Kidney Int. - 2003. - Vol. 63. - P. 774 - 787.

Зміни ендотелію капілярів клубочків і артеріол нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит

Т. Б. Бевзенко, П. А. Чернобривцев

Метою та завданнями даної роботи стали оцінка морфологічних змін ендотелію капілярів клубочків і артеріол нирок у хворих мезангіальний ХГН, зв'язок їх з поразкою інших ниркових структур.

Endothelium of the glomerular capillaries and arteriolas of kidneys in patients with chronic glomerulonephritis

ТВ Bevzenko, PA Chernobrivetsy

The purpose and objectives of this study was to evaluate the morphological changes of the endothelium of the glomerular capillaries and arterioles of the kidneys in patients with mesangial CGN, their connection with the defeat of the other kidney structures.