

І. В. Козлова

Патоморфологічні особливості ураження нирок в умовах метаболічного синдрому (за даними аутопсій і в експерименті)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Ключові слова: хвороба нирок, метаболічний синдром.

Дотепер немає чітких уявлень про патоморфологічні аспекти становлення хронічної хвороби нирок при метаболічному синдромі. З метою вивчення патоморфологічних особливостей ураження нирок на аутопсійному матеріалі 124 померлих осіб із метаболічним синдромом в анамнезі та в експерименті на 40 лабораторних тваринах (щурах) методом світлооптичної та електронної мікроскопії показали морфологічні особливості структурних компонентів нирок при поєднанні цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ожиріння та дисліпидемії. Встановили, що патоморфологічні зміни характеризуються гетерогенністю та гетерохронністю. Патоморфологічно ураження нирок проявляється явищами дистрофії у гладком'язових клітинах артеріол, потовщенням базальної мембрани, проліферацією мезангію, гіалінозом, фокально-сегментарним склерозом.

Патоморфологические особенности поражения почек в условиях метаболического синдрома (по данным аутопсий и в эксперименте)

И. В. Козлова

Сегодня нет четких представлений о патоморфологических аспектах развития хронической болезни почек при метаболическом синдроме. С целью изучения патоморфологических особенностей поражения почек на аутопсийном материале 124 умерших больных с метаболическим синдромом в анамнезе и в эксперименте на 40 лабораторных крысах методом светоптической и электронной микроскопии показаны особенности структурных компонентов почек при сочетании сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения и дислипидемии. Отмечено, что патоморфологические изменения характеризуются гетерогенностью и гетерохронностью. Патоморфологически поражение почек проявляется признаками дистрофии гладкомышечных клеток артериол, утолщением базальной мембраны, пролиферацией мезангия, гиалинозом, фокально-сегментарным склерозом.

Ключевые слова: болезнь почек, обмена веществ болезни.**Патология.** – 2015. – №2 (34). – С. 81–84

The pathomorphology features of kidneys lesion in the metabolic syndrome (evidences of autopsy and experiment)

I. V. Kozlova

The global increase in the number of people with chronic kidney disease requires new approaches to their prevention and treatment.

Aim: To investigate the pathomorphology features of kidneys lesion in the metabolic syndrome (evidences of autopsy and experiment)

Methods and results. The pathomorphology features of kidneys lesion on autopsy of kidneys of 124 deceased patients with the metabolic syndrome and in 40 experimental animals (rats) were identified by light and electron microscopy method. All the changes of kidney, which we observed, were typical for common conditions – diabetes mellitus type 2, hypertension, obesity and dyslipidemia. We established that the damage of kidney's components was characterized by heterogeneity and heterochronicity.

Conclusion. The pathomorphology features were characterized by dystrophy in smooth muscle cells of arterioles, thickening of the basement membrane, mesangium proliferation, hyalinosis and focal-segmental sclerosis.

Key words: Kidney Disease, Metabolic Diseases.**Pathologia.** 2015; №2 (34): 81–84

Глобальне збільшення кількості осіб із хронічними неінфекційними захворюваннями, зокрема з хронічною хворобою нирок (ХХН), зумовлює необхідність розробки медичними фахівцями і спеціалістами практичної охорони здоров'я нових підходів до профілактики та лікування [1,2]. Неприятливий вплив факторів зовнішнього середовища, паління, наркоманія, широке застосування рентгенконтрастних речовин, часто необгрунтоване й неконтрольоване застосування медикаментозних препаратів, які характеризуються нефротоксичними властивостями, популяризоване через засоби масової інформації використання біологічно активних добавок та імуномодуляторів, що не мають доказової бази, постійне збільшення поширеності цукрового діабету 2 типу й ожиріння зумовили розвиток ХХН майже у 10% дорослого населення. Тільки в Україні щороку з'являється не менше ніж 100 нових хворих на 1 млн населення, які потребують лікування методом гемодіалізу,

а в країнах Західної Європи та США за останні 10 років кількість пацієнтів із ХХН подвоїлась [2,3].

У межах співпраці National Kidney Foundation (NKF, США) експерти визначили фактори ризику розвитку та прогресування ХХН. До таких чинників, що потенційно можна модифікувати, належать артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпопротеїдемія, гіперглікемія, ожиріння – основні компоненти метаболічного синдрому (МС) [4,5].

Проте невирішеними залишаються питання, що пов'язані з вивченням патогенетичного впливу компонентів МС на структурні елементи нирки; не зрозуміло також, яку роль відіграють компоненти МС – ініціюють і/чи зумовлюють прогресування ХХН. Також немає чітких уявлень про патоморфологічні зміни нирок в умовах МС, бо більшість присвячених цій проблемі робіт мають оглядовий, а подекуди й гіпотетичний характер. Саме тому проблема є актуальною та потребує детального вивчення.

Мета роботи

Дослідити та вивчити патоморфологічні особливості ураження нирок в умовах метаболічного синдрому (за даними автопсії і в експерименті).

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз автопсійного матеріалу нирок 124 померлих, в анамнезі яких зафіксовано МС тривалістю від 10 до 15 років (дослідження виконали на базі Централізованого патологоанатомічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні). Група контролю – автопсійний матеріал нирок 15 померлих без ХХН і МС в анамнезі. Слід відзначити, що ХХН не була причиною летальності в жодному з випадків. Більшу частину померлих – 63 (50,8%) випадки – становили жінки. Найбільша кількість померлих належала до вікової групи від 61 до 70 років – 46 випадків (37,1%). Летальних випадків серед чоловіків було більше у віковій групі від 31 до 60 років, а серед жінок – від 61 до 70 років.

Досліди виконали на 40 щурах лінії Вістар, у яких змодельовали МС (відповідно до авторської моделі, рацпропозиція №33/2617 від 28.05.2009). До групи контролю ввійшли 10 інтактних тварин. При догляді за тваринами й харчуванні, а також протягом експерименту керувались базисними нормативними документами: рекомендаціями комітету з біоетики МОЗ України з експериментальної роботи із використанням тварин, рекомендаціями Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною метою.

Для вивчення зображень і морфометрії використовували мікроскоп Zeiss Axioscop (Zeiss System GmbH, ФРН) і камеру CCD ZVS-47DE (Optronics Inc., США) в поєднанні з програмою GraBit PCI (Soft Imaging System GmbH, ФРН). Зображення опрацьовували з лінзою 20x PlanNEOFLUAR lens (Zeiss GmbH, ФРН). Для морфологічного дослідження нирки фіксували в 10% розчині формаліну на 0,1% фосфатному буфері (рН 7,4), знежирювали у спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафін. Зрізи завтовшки 5 ± 1 мкм зафарбовували гематоксиліном та еозином за ван Гізоном, Массоном, Хартом, оранжевим-червоним-блакитним у модифікації Д.Д. Зербіно, Л.С. Лукасевич, ставили PAS-реакцію. Для електронної мікроскопії зразки тканин нирки фіксували в забуференому розчині 2,5% глутаральдегіду, дофіксували в 1% OsO₄ і за стандартною методикою заливали епоксидними смолами. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультратомі LKB-8800 (Швеція), контрастували солями важких металів і досліджували в електронному мікроскопі ПЕМ-125. Статистичний аналіз виконували з використанням стандартного пакета програм «Statistica for Windows 12.0» (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Результати та їх обговорення

Дослідження гістологічних мікропрепаратів автопсії нирок людини показало, що зміни їхньої структури при МС мають гетерогенний характер, тобто відповідають таким при артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, ожирінні й порушенні ліпідного обміну. Крім того, патологічні зміни виявили майже в усіх структурних елементах нирки.

Зміни капілярних клубочків характеризуються дифузним і вузликовим гломерулосклерозом, розширенням «руків'я» клубочків, збільшенням об'єму мезангіального матриксу. У межах однієї структурно-функціональної одиниці нирки – нефрона – спостерігали мозаїчність і гетерохронність пошкодження: не всі клубочки втягнуті в патологічний процес (склероз або гіаліноз) однаковою мірою. Простежується відкладання гомогенних гіаліноподібних мас передусім на периферії клубочків і гомогенних еозинофільних мас, що зумовлені ексудативними змінами, між шарами базальної мембрани капсули Боумена (рис. 1, а, кольор. вкладка 4). Зафіксували капілярні клубочки з явищами дифузної проліферації мезангіальних та ендотеліальних клітин, а також фібринові тромби круглої та овальної форми у просвіті кровоносних капілярів і зрощення капілярних петель із зовнішнім листком капсули Боумена (рис. 1, б, кольор. вкладка 4); у місцях зрощення виявили вогнищеве потовщення базальної мембрани капсули. Відзначили проліферацію епітелію капсули Боумена з формуванням півмісяцевих структур та їхніх фіброз. У сечовому просторі гломерул виявили фібрин різного ступеня зрілості. Сечовий простір значно розширений і, крім фібрину, заповнений слабко забарвленими еозинофільними білковими масами.

Зміни інтерстицію коркового і мозкового шарів нирки представлені розширенням інтерстицію обох шарів шляхом лімфогістіоцитарної інфільтрації, набряку та процесів склерозування. Визначили, що останні переважають у мозковому шарі нирки (рис. 1, б, кольор. вкладка 4). В інтерстиції нирки також виявили повнокров'я кровоносних судин і вогнища запалення, які локалізуються більше в юкстамедулярній зоні та меншою мірою – в кірковій речовині. У ділянках запалення переважає лімфогістіоцитарна інфільтрація з домішками макрофагів і плазматичних клітин, там же виявили каналці, що повністю зруйновані клітинами інфільтрату. Інші каналці мають різко виражене розширення просвіту, дегенеративні процеси в епітелії (представлені вираженою гіаліново-крапельною, в деяких ділянках гідропічною дистрофією та вогнищами некрозу). У просвіті візуалізується злушений епітелій і сформовані циліндри (рис. 1, в, кольор. вкладка 4). Тубулярна базальна мембрана потовщена, подекуди з розривами, внаслідок цього у просвіт каналців проникли клітинні елементи інфільтрату.

Стінка судин артеріальної ланки різко потовщена шляхом відкладених (часто нерівномірно) гіаліноподібних мас в інтимі та середній оболонці, просвіт судини звужений. У міжчасточкових артеріях і аферентних артеріолах гомогенні гіалінові маси розшаровують середню оболонку, заміщуючи гладком'язові клітини та руйнуючи еластичну мембрану. У деяких ділянках стінки артерій відзначили гладком'язові клітини з явищами вакуольної дистрофії та дегенеративними процесами (рис. 1, в, г, кольор. вкладка 4).

Отже, протягом ретроспективного дослідження гістологічних мікропрепаратів тканини нирок померлих, в анамнезі яких зафіксовано МС, встановили гетерогенний

характер патоморфологічних змін структурних компонентів нирки. Підтверджується це тим, що для автопсії нирок таких пацієнтів характерні морфологічні зміни, що зумовлені АГ, тривалою гіперглікемією та дисліпідемією. Такі зміни виявили як для судинного, так і для тубуло-інтерстиціального компонентів нирки. Ці дані збігаються з результатами дослідження G. Tonolo, S. Cherchi (2014) [6] і S.Y. Pan (2014) [7], які показали мозаїчність і гетерогенність ураження нирок при поєднанні ЦД і АГ. Поряд із тим встановлено, що виявлені зміни характеризувались гетерохронією, тобто залежали від тривалості МС і відрізнялись переважним ураженням судинного компонента на більш ранніх термінах МС та ураженням практично всіх структур на пізніх термінах МС.

Результати експериментального дослідження засвідчили, що під впливом МС у лабораторних тварин (щурів) уже на 14 день від початку захворювання виявляють патологічні зміни структури нирок: найбільш виражені такі зміни в капілярних клубочках, передусім із боку фільтраційного бар'єра. Частина клубочків характеризувалась ділянками збережених фенестрів ендотеліоцитів, тоді як для подоцитів характерними були вакуолізація, зміна форми та розміру їхніх ніжок. Для базальної мембрани інших клубочків властиве потовщення, розшарування і фрагментації різної електронної щільності з відкладанням структур, які нагадували депозити.

Через три місяці експериментального МС протягом світлооптичного дослідження мікропрепаратів відзначили виражені зміни з боку всіх ниркових структур: клубочків, каналців, інтерстицію, кровоносних судин. Спостерігали з'єднання капілярних петель із зовнішнім листком капсули, частковий або повний склероз клубочка. В юктагломерулярній зоні нирки переважали клубочки великих розмірів, що характеризувались явищами проліферації мезангіальних клітин. Траплялись і клубочки малих розмірів, у яких відсутня проліферація мезангіоцитів, а зменшення розмірів зумовлювалося зменшенням кількості капілярних петель. Мембрани капілярів були різко потовщеними, набряклими, PAS-

позитивними. Частина з них характеризувались різко звуженим, інші – різко поширеним простором, що заповнений форменими елементами крові чи білковими масами. Результати відповідають даним, які отримали A.A. Eddy, J.M. López-Guisa (2012) [8]. Протягом електронно-мікроскопічного дослідження встановили, що базальна мембрана фільтраційного бар'єра має ознаки втрати тришаровості, в парамезангіальній зоні потовщена, у таких ділянках наявні електронно-щільні утворення.

Морфометричні параметри, що виявили під час дослідження, вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялися від таких у контрольних групах.

Висновки

1. Патоморфологічні зміни структурних компонентів нирки в умовах МС мають гетерогенний характер, що підтверджується наявністю морфологічних ознак, зумовлених артеріальною гіпертензією, тривалою гіперглікемією та дисліпідемією.

2. Патоморфологічні зміни нирок в умовах МС характерні як для судинного, так і для тубуло-інтерстиціального компонентів нирки.

3. Ураження структурних компонентів нирок при МС залежить від його тривалості й полягає в гетерохронному послідовному пошкодженні складових нефрона: спочатку приносячої артеріоли, далі фільтраційного бар'єра, мезангію, тубуло-інтерстицію.

4. Патоморфологічно ураження нирок в умовах МС проявляється явищами дистрофії у гладком'язових клітинах артеріол, потовщенням базальної мембрани, проліферацією мезангію, гіалінозом, фокально-сегментарним склерозом.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні патоморфологічних змін структур нирки при метаболічному синдромі імуногістохімічними методами, що дає можливість розвинути вчення про особливості становлення і перебігу хронічного ураження нирок в умовах поєднання трьох і більше факторів ризику та створити підґрунтя для розробки ефективних лікувальних стратегій у клініці внутрішніх хвороб.

Список літератури

1. Obesity, hypertension and chronic kidney disease / M.E. Hall, J.M. do Carmo, A.A. da Silva et al. // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 7. – P. 75–88.
2. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study / M.C. Foster, S.J. Hwang, S.A. Porter et al. // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58(5). – P. 784–790.
3. Vallon V. Pathophysiology of the diabetic kidney / V. Vallon, R. Komers // *Compr. Physiol.* – 2011. – Vol. 1(3). – P. 1175–1232.
4. Singh A.K. Metabolic syndrome and chronic kidney disease / A.K. Singh, J.A. Kari // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2013. – Vol. 22(2). – P. 198–203.
5. Metabolic syndrome and renal disease / A. Glubaa, D.P. Mikhailidis, G.Y. Lip et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 164. – P. 141–150.
6. Tonolo G. Tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy / G. Tonolo, S. Cherchi // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 7. – P. 107–115.
7. Pan S.Y. Microvascular pericytes in healthy and diseased kidneys / S.Y. Pan, Y.T. Chang, S.L. Lin // *Int. J. Nephrol.*

Renovasc. Dis. – 2014. – Vol. 7. – P. 39–48.

8. Investigating mechanisms of chronic kidney disease in mouse models / A.A. Eddy, J.M. López-Guisa, D.M. Okamura, I. Yamaguchi // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27(8). – P. 1233–1247.

References

1. Hall, M. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Juncos, L. A., Wang, Z., & Hall, J. E. (2014). Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.*, 7, 75–88. doi: 10.2147/IJNRD.S39739.
2. Foster, M. C., Hwang, S. J., Porter, S. A., Massaro, J. M., Hoffmann, U., & Fox, C.S. (2011). Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 58(5), 784–790. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315.
3. Vallon, V., & Komers, R. (2011). Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr. Physiol.*, 1(3), 1175–1232. doi: 10.1002/cphy.c100049.
4. Singh, A. K., & Kari, J. A. (2013). Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*,

-
- 22(2), 198–203. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835dda78.
5. Glubaa, A., Mikhailidis, D. P., Lip, G. Y., Hannam, S., Rysza, J., & Banache, M. (2013). Metabolic syndrome and renal disease. *Int. J. Cardiol.*, 164, 141–150. doi:10.1016/j.ijcard.2012.01.013.
6. Tonolo, G., & Cherchi, S. (2014). Tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.*, 7, 107–115. doi:http://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S37883.
7. Pan, S. Y., Chang, Y. T., & Lin, S. L. (2014). Microvascular pericytes in healthy and diseased kidneys. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.*, 7, 39–48. doi: 10.2147/IJNRD.S37892.
8. Eddy, A. A., López-Guisa, J. M., Okamura, D. M., & Yamaguchi, I. (2012). Investigating mechanisms of chronic kidney disease in mouse models. *Pediatr. Nephrol.*, 27(8), 1233–1247. doi: 10.1007/s00467-011-1938-2.
-

Відомості про автора:

Козлова І.В., к. мед. н., асистент каф. терапії і сімейної медицини ННІ післядипломної освіти, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», E-mail: kozlova-irena@rambler.ru.

Сведения об авторе:

Козлова И.В., к. мед. н., ассистент каф. терапии и семейной медицины ННИ последиplomного образования, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», E-mail: kozlova-irena@rambler.ru.

Information about author:

Kozlova I.V., MD, PhD, Assistant of Therapy and Family Medicine Department of Postgraduate Education of SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University», E-mail: kozlova-irena@rambler.ru.

Надійшла в редакцію 12.01.2015 р.

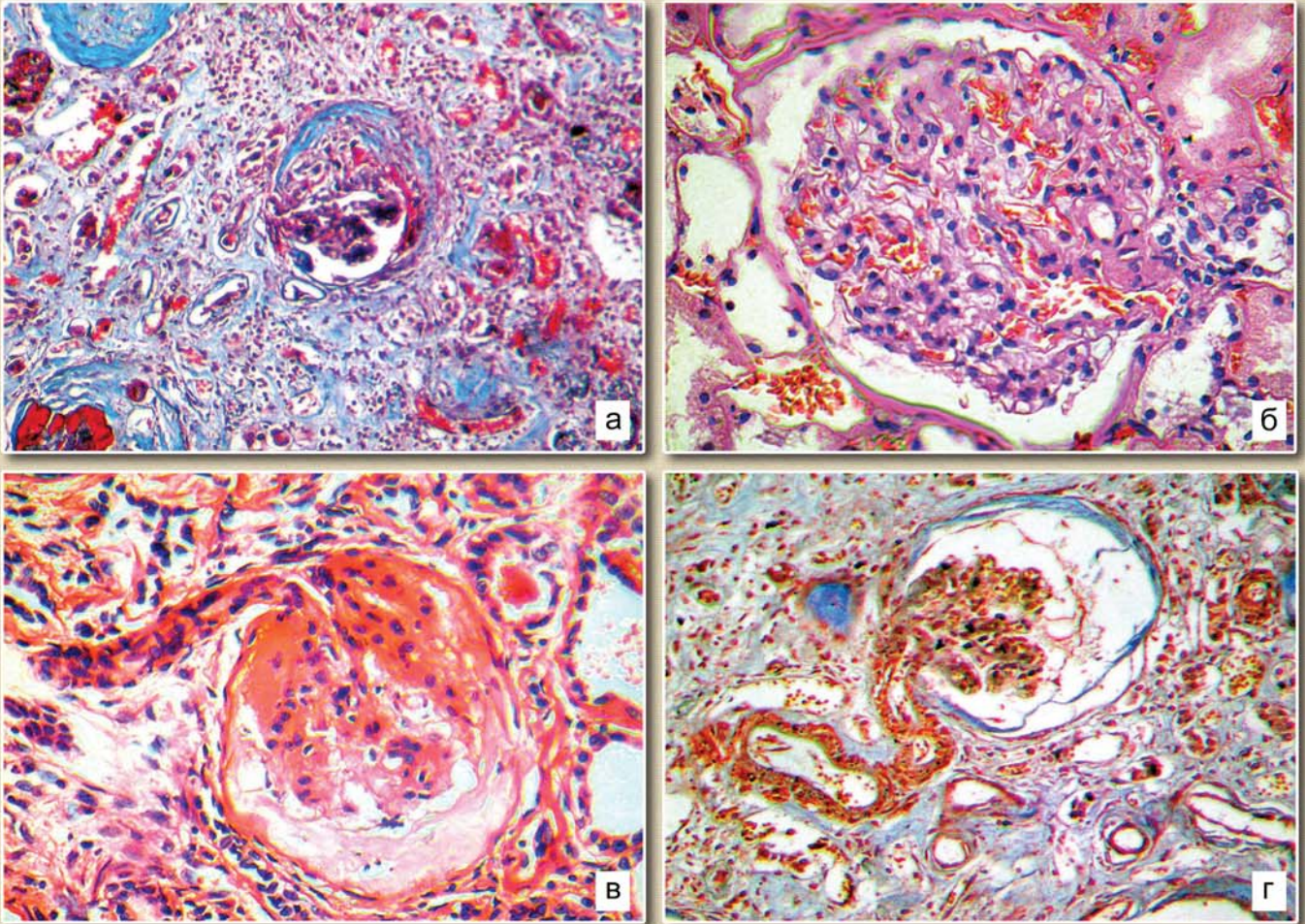


Рис. 1. Ураження нирок при МС: а – гіаліноз, дегенеративні зміни епітеліальних клітин каналців; б – інтеркапілярний вузликосклероз, зрощення капілярних петель з капсулою Боумена; в – гіаліноз клубочка і приносячої артеріоли; г – дистрофічні зміни у гладких м'яцях аферентної артеріоли. Заб.: а, г – за Масоном; б, в – гематоксиліном-еозином. 36.: ок. 10, об. 10.

(Рис. 1 до статті І. В. Козлової «Патоморфологічні особливості ураження нирок в умовах метаболічного синдрому (за даними аутопсій і в експерименті)», с. 81–84)



Figure 1. Area with maximal deep papulas/nodules localisation. Multiple, nontender, depth erythematose papules in the epidermis-dermis (like nodules).



Figure 2. Skin condition after 2 weeks of the treatment.

(Figures 1–2 to the paper S. N. Nedelska, O. P. Pakholchuk «An 8-month old with erythema nodosum – clinical case report, literature review», p. 114–116)