

УДК 616.61–08

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРОК ПРИ ПОДАГРИЧНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ

О. В. Синяченко, Г. А. Ігнатенко, І. В. Мухін, М. К. Пола
Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Ключові слова: морфологічні зміни нирок, подагричний гломерулонефрит.

Захворюваність на подагру серед чоловічого населення світу за останні десятиріччя неухильно збільшується. У країнах Західної Європи і США на подагру хворіють майже 2% дорослого населення, а серед чоловіків, старших за 55 років, — понад 6% [3, 4, 8, 9]. Поширення подагри в Києві (з розрахунку на 10 тис. населення) у 1998, 1999, 2000 роках становило відповідно 5,81, 10,0 та 8,74 [11].

Нефропатія є найчастішим ускладненням подагри, а морфологічні ознаки ураження нирок виявляють у 23–100% хворих навіть в дебют хвороби [8, 9, 12]. Важливість вивчення цього аспекту полягає в тому, що формування подагричної нефропатії фактично визначає подальшу долю хворого, оскільки прогресування ниркового синдрому і розвиток ниркової недостатності призводять до неминучої смерті у 18–25% хворих подагру [2].

Термін «подагрична нефропатія» є поєднанням поняттям, що включає різноманітні за клінічними, біохімічними й морфологічними виявами ураження нирок — від уролітіазу до імунокомплексного гломерулонефриту, існування якого при подагрі визнають багато авторів [4, 5, 7, 9]. Цей різновид нефропатії виявляють у середньому в 10–18% хворих на подагру, і в низці випадків (у 6,8%) він перебігає з нефротичним синдромом [10].

Мета роботи полягала в аналізі морфологічних змін нирок при подагричному гломерулонефриті на підставі прижиттєвих досліджень біоптатів нирок хворих і за секційними даними.

Матеріали і методи

Виконано 28 гістологічних досліджень ниркової тканини, з них нефробиопсію проведено у 21 хворого (1-ша група). У 7 випадках, оцінених ретроспективно, вивчали секційний матеріал хворих на первинну подагру, котрі померли від ниркової недостатності (2-га група). Розмежування на групи проводили з метою отримання максимальної інформації про морфологічну еволюцію ниркового процесу, що відбувається на різних стадіях хвороби.

Перша група хворих складалася з 18 чоловіків

і 3 жінок, середній вік яких становив $(48,2 \pm 0,7)$ року. До 2-ї групи входили померлі від ниркової недостатності (всі чоловіки) на тлі подагричного ураження нирок, середній вік — $(52,6 \pm 0,9)$ року. Середня тривалість подагри в цій групі дорівнювала $(13,2 \pm 0,7)$ року, а в групі померлих — $(16,5 \pm 3,2)$ року. Нефротичний синдром спостерігався у 4 хворих: у 3 пацієнтів з 1-ї групи (при цьому нефротичний синдром у 2 випадках розвивався раніше від суглобового) і одного — з 2-ї. Середній рівень урикемії в 1-й групі становив $(560,5 \pm 36,8)$ мкмоль/л, а в 2-й — $(780,3 \pm 73,5)$ мкмоль/л (дані взяті з медичної документації). Артеріальна гіпертензія спостерігалася у 2 (9,5%) пацієнтів першої групи та у 7 (100%) другої.

Критеріями введення в дослідження хворих першої групи служили: наявність ознак, відповідних «певній подагрі», протеїнурія понад 0,5 г на добу, коригована гіпертензія.

Відбір секційного матеріалу до 2-ї групи проводили за такими прижиттєвими анамнестичними, клінічними й лабораторними критеріями, що оцінювалися ретроспективно: наявність критеріїв, відповідних «певній подагрі», протеїнурія понад 0,5 г на добу, гіпертензія і ниркова недостатність.

Критерії виключення з дослідження в 1-й групі: уролітіазний тип подагричної нефропатії і гостра сечокишла блокада в анамнезі й статусі; клініко-лабораторні ознаки ниркової недостатності безсимптомної бактеріурії, пієлонефриту та іншої первинної патології нирок; погано коригована гіпертензія; сонографічні ознаки зморщення нирок (стоншення паренхіми, зниження кортикомедулярного співвідношення, зменшення розмірів нирок).

Не брали секційний матеріал до 2-ї групи в разі первинного захворювання нирок, уролітіазного типу подагричної нефропатії і ниркового амілоїдозу.

Біопсійний і секційний матеріал обробляли за стандартом, але фіксацію проводили етиловим спиртом, оскільки кристали сечової кислоти доб-

ре розчиняються в разі використання звичайних методів фіксації. Зрізи ниркової тканини фарбували гематоксиліном і еозином, ставили PAS-реакцію. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлової мікроскопії.

Результати морфологічного дослідження тканин нирок хворих і померлих наведено в табл. 1. Їхній аналіз засвідчив, що найчастішими морфологічними ознаками ураження нирок у 1-й групі були: збільшення нефронів і їхнє нерівномірне кровонаповнення; проліферація ендотеліальних і мезангіальних клітин; збільшення мезангіального матриксу; стовщення базальної мембрани.

У 38,1% хворих 1-ї групи спостерігалися лімфо- і гістіоцитарні інфільтрати, а також ознаки склерозування стромі. Часто виявляли судинні ушкодження — склероз і плазматичне просочування судин дрібного й середнього калібру. Тофуси в мозковому шарі нирок визначали рідко, що відповідає даним літератури [10]. Це пояснюється тим, що тофуси найчастіше в глибших шарах нирки, зокрема в мозковому, що робить їх малодоступними для біопсійної голки, а тому патологію виявляють найчастіше під час секційного дослідження нирок.

Гломерулярні зміни в 1-й групі фіксували в 90,5% випадків. Структурні зміни у 61,9% хворих відповідали осередковому мезангіальному пролі-

феративному гломерулонефриту, у 28,6% хворих діагностували мезангіокапілярний гломерулонефрит. У 100% — значні тубулоінтерстиціальні зміни.

У процесі дослідження виявили значну кількість гістологічних ознак пієлонефриту, частота якого зростала пропорційно тривалості захворювання.

Гістологічне дослідження нирок хворих 2-ї групи порівняно з 1-ю засвідчило значну перевагу частоти гіалінозу нефронів (100%), тяжкі склеротичні зміни й інфільтрати в стромі, склероз і гіаліноз дрібних судин, атрофію каналців. Наведені результати морфологічного дослідження нирок хворих 2-ї групи більшою мірою відображають нефросклеротичні процеси, клінічними виявами яких є нефрогенна гіпертензія і ниркова недостатність.

Дані про частоту морфологічних змін нирок хворих 1 і 2-ї груп залежно від тривалості хвороби наведено в табл. 2 і 3. Спостерігається деяка часова трансформація ознак ураження нирок. Так, якщо до 10 років захворювання переважали проліферативні процеси, то після цього вони змінювалися на склеротичні. Найчастіше спостерігалися склероз стромі, гіаліноз і запустіння нефронів, гіаліноз артерій дрібного і середнього калібру, некроз і атрофія каналцевого апарату. У 2-й групі переважали ознаки нефросклерозу.

Таблиця 1

Частота морфологічних ознак ураження нирок при подагричному гломерулонефриті

Морфологічна ознака	Перша група, n = 21	Друга група, n = 7	Загалом, n = 28
Збільшення клубочків	11 (52,3)	2 (28,6)	13 (46,4)
Нерівномірність кровонаповнення клубочків	8 (38,0)	1 (14,3)	9 (32,1)
Гіаліноз клубочків	11 (52,3)	7 (100)	17 (60,7)
Проліферація ендотеліальних клітин	6 (28,6)	2 (28,6)	8 (29,6)
Проліферація мезангіальних клітин	16 (76,2)	2 (28,6)	18 (64,3)
Стовщення базальної мембрани	14 (66,7)	—	14 (50,0)
Збільшення мезангіального матриксу	13 (61,9)	—	13 (46,4)
Стовщення капілярних петель	6 (28,6)	1 (14,3)	7 (25,0)
Склероз капсули клубочка	5 (23,8)	2 (28,6)	7 (25,0)
Проліферація епітелію капсули	1 (4,7)	1 (14,3)	2 (7,1)
Склероз стромі	19 (90,5)	4 (57,1)	23 (82,1)
Лімфоцитарні інфільтрати в стромі	8 (38,1)	4 (57,1)	12 (42,9)
Поява тофусів у мозковому шарі нирки	2 (9,5)	2 (28,6)	4 (14,2)
Стоншення паренхіми	3 (14,3)	3 (42,8)	6 (21,4)
Склероз дрібних судин	8 (38,1)	2 (28,6)	10 (35,7)
Гіаліноз дрібних судин	2 (9,5)	5 (71,4)	7 (25,0)
Плазматичне просочування судин	6 (28,6)	2 (28,6)	8 (28,6)
Поява гіалінових циліндрів у просвітах каналців	1 (4,7)	—	1 (3,5)
Атрофія каналців	2 (9,5)	2 (28,6)	4 (14,2)
Поява внутрішньоканальцевих уратних кристалів	—	3 (42,8)	3 (10,7)
Некроз каналців	9 (42,8)	4 (57,1)	13 (46,4)
Ознаки хронічного пієлонефриту	1 (4,8)	2 (28,6)	3 (10,7)

Примітка. Тут і далі в дужках наведено показники у відсотках.

Таблиця 2

Частота морфологічних змін у першій групі залежно від тривалості хвороби

Морфологічна ознака	Тривалість хвороби		
	до 10 років	10–15 років	понад 15 років
Збільшення клубочків	6 (28,5)	4 (19,0)	1 (4,8)
Нерівномірність кровонаповнення клубочків	4 (19,0)	3 (14,)	1 (4,8)
Гіаліноз клубочків	2 (9,5)	2 (9,5)	7 (33,0)
Проліферація ендотеліальних клітин	4 (19,0)	1 (4,8)	1 (4,8)
Проліферація мезангіальних клітин	8 (38,1)	6 (58,5)	2 (9,5)
Стовщення базальної мембрани	8 (38,1)	4 (19,)	2 (9,5)
Збільшення мезангіального матриксу	5 (23,8)	5 (23,)	3 (14,0)
Стовщення капілярних петель	4 (19,0)	2 (9,5)	—
Склероз капсули клубочка	—	1 (4,8)	4 (19,0)
Проліферація епітелію капсули	—	1 (4,8)	—
Склероз строми	3 (14,3)	7 (33,3)	9 (42,8)
Лімфоцитарні інфільтрати в стромі	4 (19,0)	4 (19,0)	—
Поява тофусів у мозковому шарі нирки	—	2 (9,5)	—
Стоншення паренхіми	—	—	3 (14,0)
Склероз дрібних судин	2 (9,5)	2 (9,5)	4 (19,0)
Гіаліноз дрібних судин	—	—	2 (9,5)
Плазматичне просочування судин	2 (9,5)	4 (19,0)	—
Поява гіалінових циліндрів у просвітах каналців	1 (4,8)	—	—
Атрофія каналців	—	—	2 (9,5)
Поява внутрішньоканальцевих уратних кристалів	—	—	—
Некроз каналців	2 (9,5)	2 (9,5)	5 (23,8)
Ознаки хронічного пієлонефриту	1 (4,8)	3 (14,3)	4 (19,0)

Таблиця 3

Частота морфологічних змін у другій групі залежно від тривалості хвороби

Морфологічна ознака	Тривалість хвороби		
	до 10 років	10–15 років	понад 15 років
Збільшення клубочків	2 (28,6)	—	—
Нерівномірність кровонаповнення клубочків	—	1 (14,0)	—
Гіаліноз клубочків	—	2 (28,0)	5 (71,0)
Проліферація ендотеліальних клітин	2 (28,6)	—	—
Проліферація мезангіальних клітин	1 (14,3)	1 (14,3)	—
Стовщення базальної мембрани	—	—	—
Збільшення мезангіального матриксу	—	—	—
Стовщення капілярних петель	1 (14,3)	—	—
Склероз капсули клубочка	—	2 (28,0)	—
Проліферація епітелію капсули	1 (14,3)	—	—
Склероз строми	—	1 (14,0)	3 (42,0)
Лімфоцитарні інфільтрати в стромі	2 (28,6)	2 (28,0)	—
Поява тофусів в мозковому шарі нирки	2 (28,6)	—	—
Стоншення паренхіми	—	1 (14,0)	2 (28,0)
Склероз дрібних судин	—	2 (28,0)	—
Гіаліноз дрібних судин	1 (14,3)	2 (28,0)	2 (28,0)
Плазматичне просочування судин	1 (14,3)	1 (14,3)	—
Поява гіалінових циліндрів в просвітах каналців	—	—	—
Атрофія каналців	—	1 (14,0)	1 (14,0)
Поява внутрішньоканальцевих уратних кристалів	1 (14,3)	1 (14,0)	1 (14,0)
Некроз каналців	—	—	3 (42,8)
Ознаки хронічного пієлонефриту	2 (28,6)	—	—

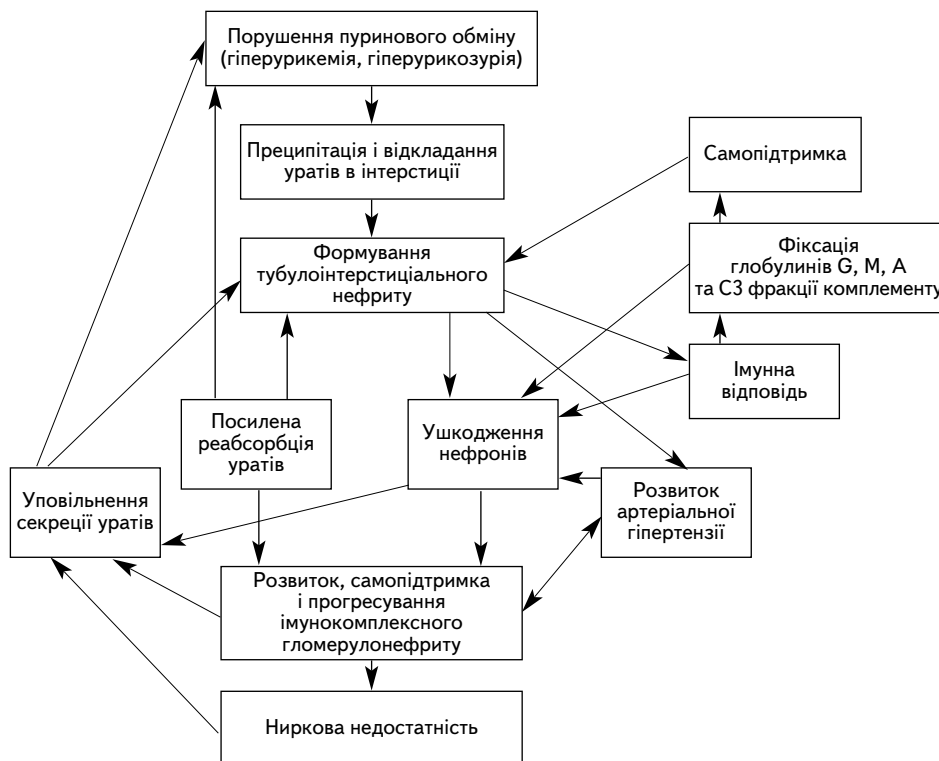
Експериментальні дані, отримані при моделюванні гіперурикемії у білих безпорідних щурів, свідчать про вторинність гломерулярних змін, які залежали від стану пуринового обміну [6]. У даний час виділяють дві головні патогенетичні ланки ушкодження гломерул при подагрі. По-перше, розвивається хибне коло, коли гіперурикемія сприяє збільшенню ниркового судинного опору, що призводить до зниження ренального кровоплину і зменшення екскреції уратів. Це, своєю чергою, сприяє їх преципітації в інтерстиції нирки і розвитку інтерстиціального нефриту [10]. Розвиток ішемії тканини нирки сприяє активізації ренін-ангіотензинової системи, кінцевим наслідком чого є розвиток ренінозалежної гіпертензії у 45–67% пацієнтів [10], яка також є одним із чинників подальшого прогресування ниркової патології. По-друге, гіперурикемія і більшою мірою гіперурикозурія є чинниками уратного ушкодження ниркових структур із зміною їхніх антигенних властивостей і запуском аутоімунного каскаду та самопідтримки імунопатологічного процесу. Це зрештою призводить до формування і прогресування імунокомплексного гломерулонефриту, за якого найчастіше виявляють фіксовані на базаль-

ній мембрані IgG та IgM [7, 10, 13, 14] (схема 1). Вважають, що запуск зміненої імунної відповіді та розвиток гломерулонефриту при подагрі відбувається тільки після преципітації уратів у інтерстиції та формування тубулоінтерстиціального нефриту [7, 13, 14].

Висновки

1. Результати дослідження 1-ї групи свідчать про гломерулярні і значні тубулоінтерстиціальні, склеротичні і судинні зміни в нирках.
2. Світлооптичні зміни нирок пацієнтів 1-ї групи нагадують порушення при первинному осередковому мезангіальному проліферативному (у 61,9% хворих) і мезангіокапілярному гломерулонефриті (у 28,6% хворих).
3. Незалежно від варіанту гломерулонефриту спостерігається різко виражений тубулоінтерстиціальний компонент.
4. Морфологічні зміни ниркової тканини у хворих 2-ї групи характерні для нефроангіосклеротичних процесів, що становлять собою морфологічний субстрат ниркової недостатності.
5. Ступінь виразності змін ниркової тканини залежить від тривалості хвороби.

Схема 1. Патогенез подагричного імунокомплексного гломерулонефриту



Цитована література

1. Бугаева Н. В. Артериальная гипертония и нарушение пуринового обмена / Н. В. Бугаева, И. М. Балкаров // Тер. арх.— 1996.— № 1.— С. 36–39.
2. Бунчук Н. В. Фармакотерапия подагры // Рус. мед. журн.— 2000.— № 9.— С. 392–395.
3. Нарушение пуринового обмена у больных артериальной гипертензией / А. С. Донсков, З. М. Фаина, Г. В. Голубь и др. // Кардиология.— 1998.— № 10.— С. 40–43.
4. Мухин Н. А. Подагра – старые и новые проблемы / Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, М. В. Лебедева // Рос. мед. журн.— 1998.— № 4.— С. 18–23.
5. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек / Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, Д. Г. Шонищев, М. В. Лебедева // Тер. арх.— 1999.— № 6.— С. 23–27.
6. Мухин И. В. Морфологические и биохимические изменения при первичном и подагрическом гломерулонефрите в эксперименте / И. В. Мухин, Г. А. Игнатенко // Нефрология.— 2001.— № 4.— С. 77–80.
7. Нефрология / Под ред. И. Е. Тареева.— М.: Медицина, 2000.— С. 422–428.
8. Ревматические болезни / Под ред. В. А. Насонова, Н. В. Бунчук.— М.: Медицина, 1997.— С. 364–365.
9. Руководство по нефрологии / Под ред. Дж. А. Витворт, Дж. Р. Лоренс.— М.: Медицина, 2000.— С. 122–162.
10. Синяченко О. В. Подагра / О. В. Синяченко, Э. Ф. Баринков.— Донецк: Донеччина, 1994.— 246 с.
11. Тер-Вартаньян С. Х. Состояние и перспективы ревматологической службы Киева // Доктор.— 2002.— № 2.— С. 84–86.
12. Федорова Н. Е. Подагра: современные представления. Лечение на разных этапах заболевания / Н. Е. Федорова, В. Д. Григорьева // Клин. мед.— 2002.— № 2.— С. 9–13.
13. Ichida K. Hyperuricemia and the kidney / K. Ichida, M. Nikita, T. Hosoya // Nippon rinsho.— 1996.— N 54 (12).— P. 3277–3282.
14. Perazella M. A. Lead and the kidney: nephropathy, hypertension and gout // Conn. med.— 1996.— N 60 (9).— P. 521–526.

Морфологические изменения почек при подагрическом гломерулонефрите

О. В. Синяченко, Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, М. К. Пола

Проведена оценка морфологических изменений почечной ткани при подагрическом гломерулонефрите. Установлено, что изменения почек пациентов 1-й группы соответствуют очаговому мезангиальному пролиферативному (61,9%) и мезангиокапиллярному (28,6%) гломерулонефриту. При обеих морфологических формах гломерулонефрита наблюдается резко выраженный тубулоинтерстициальный компонент. Изменения почек во 2-й группе отражают нефроангиосклеротические процессы. Степень выраженности изменений почечной ткани зависит от длительности заболевания.

Morphological changes of kidneys at gouty glomerulonephritis

O. V. Syniachenko, H. A. Ihnatenko, I. V. Mukhin, M. K. Pola

Estimation morphological changes of renal tissue has been carried out at gouty glomerulonephritis. It has been established that changes in kidneys of patients of the 1-st group correspond to focal mesangial proliferative (61,9%) and mesangiocapillary (28,6%) glomerulonephritis. At both morphological forms of glomerulonephritis sharply expressed tubulointerstitial component was observed. Renal changes in the 2-nd group reflected nephroangiosclerosis processes. The degree of expressiveness of renal tissue changes depends on disease duration.