

© Ліксунова Л.О., 2011

УДК: 616.611-002:616.61-004:616.61-008.6

Л. О. ЛІКСУНОВА

КЛІНІЧНА ТА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННИМ
ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНИМ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗОМ

L. O. LIKSUNOVA

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC IN PATIENTS WITH PRIMARY FOCAL
SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

Ключові слова: фокально-сегментарний гломерулосклероз, морфологічна діагностика, гістологічні варіанти, клінічна характеристика.

Резюме: В статті представлені результати ретроспективного і проспективного спостереження пацієнтів з первинним фокально-сегментарним гломерулосклерозом (ФСГС), нефротическим синдромом. Определена частота морфологічних варіантів ФСГС согласно Колумбійської класифікації – NOS варіант становив 58,2%, tip – 35,8%, колапсирующий варіант – 3%, клітинний – 1,5% і перихілярний варіант – 1,5%. Проаналізовані клінічні та морфологічні особливості найбільш часто зустрічаються форм ФСГС (NOS, tip).

Summary: The article presents the results of retrospective and prospective study of patients with primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and nephrotic syndrome, we describe frequency of morphological variants FSGS according to the classification of Columbia classification: NOS – 58,2%, tip – 35,8%, collapsing variant – 3%, cellular – 1,5% and perihilar – 1,5%. Clinical and morphological features of most frequently forms FSGS (NOS, tip) are analyzed.

Вступ. Фокально-сегментарний гломерулосклероз (FSGS) – клініко-морфологічний синдром різної етіології [1] з протеїнурією зазвичай нефротичного рівня, асоційований з фокальним та сегментарним склерозом/гіалінозом гломерул без відкладання депозитів імунних комплексів [2]. У 1970 році, у звіті Інтернаціонального дослідження Хвороб Нирок у Дітей, ФСГС був виділений як окремий клініко-патологічний стан, який відрізняється від хвороби мінімальних змін більш вираженою резистентністю до стероїдів та розвитком ниркової недостатності [3], а в 1973 році R. Nabib виділив її в самостійну форму гломерулонефриту [2].

На ранній стадії захворювання патерн гломерулярного склерозу є фокальним, який залучає <80% клубочків, та сегментарним, який залучає тільки частину капілярів клубочку. Навіть при відсутності уражень в інших капілярах клубочку прохідність нефрону в цілому вже порушена унаслідок зміни напрямлення гломерулярного ультрафільтрату [4].

Сегментарний склероз, який є характерною ознакою хвороби, починається з накопичення мезангіального матриксу та/або проліферації

клітин [5] в результаті чого відбувається облітерація капілярів. Порушення зв'язку між подоцитами та ГБМ, оголення останньої призводить до адгезії капілярних петель, їх колапсу та формуванню синехій з капсулою Боумена. Петлі облітеруються, склерозуються та гіалінізуються [6, 7]. Одного разу почавшись, пошкодження розповсюджується на частину клубочка, яка постачається первинною гілкою аферентної артерії, і на сьогодні незрозуміло, чому патологічний процес вибирає частку клубочку перед тим як перейти на весь клубочок [8]. З прогресуванням хвороби процес стає більш дифузним та глобальним [9]. Повторні біопсії у деяких пацієнтів демонструють прогресування фокального сегментарного до глобального гломерулосклерозу з розвитком ниркової недостатності.

Неоднозначними є відомості, що стосуються наявності глобального та сегментарного гломерулосклерозу. Ранні дослідження свідчили, що наявність глобального та сегментарного склерозу більше ніж 20-30% клубочків погіршують прогноз виживання нирок [10], але недавні дослідження спростували ці твердження [11, 12].

Така ж дискусія відбувається з приводу наявності мезангіальної гіперклітинності. Деякими авторами представлені дані, які демонструють незадовільний прогноз у пацієнтів з наявною мезангіальною гіперклітинністю, тоді як інші заперечують кореляцію з негативним прогнозом [13].

Нерідко сегментарний склероз поєднується з гіалінозом. Типовою локалізацією гіалінозу є

Ліксунова Людмила Олександрівна

Тел.: (044) 455 93 86

периферія капілярних петель поблизу капсули Боумена. Гіалін виявляється у понад 80 % випадків ФСГС [14]. Огляд біопсій 60 дорослих пацієнтів з ідіопатичним ФСГС показав значимий зв'язок наявності гіалінозу артерій з рівнем протеїнурії, кретиніемії та високою частотою глобального склерозу. Окрім того, що гіаліноз артерій виявився прогностично значимим фактором, автори вважають можливий зв'язок гіалінозу саме з ФСГС як з морфологічною формою гломерулонефриту [10].

Але ФСГС не тільки гломерулярна хвороба. Супутні тубулоінтерстиціальні та васкулярні ураження, що супроводжують захворювання, а особливо ступінь їх вираженості, тісно корелюють з прогнозом хвороби та рівнем протеїнурії. Морфологія канальцевих змін лишається відповідною до пошкодження клубочків. Типовим є дрібні вогнища атрофії канальців та поступовий розвиток склерозу інтерстицію (14). Прогноз захворювання погіршується зі збільшенням ступеня вираженості атрофії канальців та наявності інтерстиціального фіброзу [16, 17]. При відсутності змін в клубочку, ознаки апоптозу епітелію канальців змушують запідозрити ФСГС [18].

Підвищена апоптотична активність проксимальних та дистальних тубулярних клітин є раннім маркером та самостійним предиктором прогресування хвороби до термінальної ниркової недостатності [19]. Дискусія з приводу того чи дають гістологічні зміни, що виявляються при біопсії нирки, додаткову прогностичну інформацію, продовжується [20].

Зважаючи на значну неоднорідність гістологічних змін, клінічного перебігу та ефективності лікування, в 2004 році робочою групою [21] була представлена класифікація ФСГС (Колумбійська класифікація), згідно якої розрізняють 5 морфологічних варіантів або підтипів ФСГС: верхівковий (tip), перихілярний, клітинний, колапсуючий, неспецифічний (класичний, NOS).

Мета: вивчити частоту морфологічних варіантів ФСГС, визначити клінічну та морфологічну характеристику пацієнтів з різними варіантами ФСГС.

Матеріали та методи дослідження. За період з 2007 по 2010 рр. ретроспективно оцінені та проспективно спостерігались 77 пацієнтів з первинним ФСГС, нефротичним синдромом, що знаходились на лікуванні у відділенні нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Серед обстежених хворих 42 (55%) чоловіків та 35 (45%) жінок у віці від 18 до 64 років (в середньому 39,3 + 15,2 роки). Розподіл за статтю та віком обстежених хворих представлений на рисунках 1 та 2.

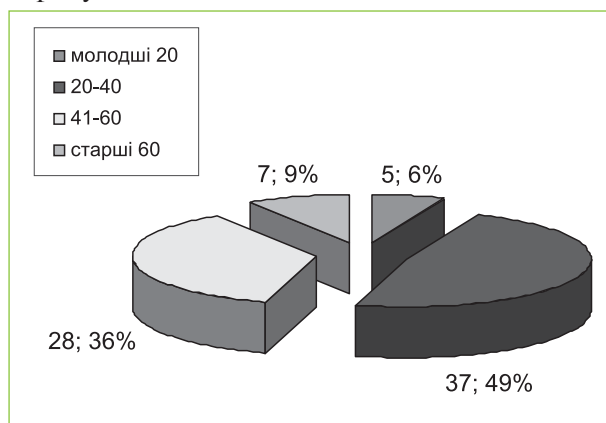


Рис. 1. Розподіл пацієнтів з ФСГС, н.с. за віком.

Для морфологічної діагностики використовували світлову та імуофлюоресцентну мікроскопію. Гістологічні варіанти ФСГС визначалися згідно Колумбійської класифікації, прийнятої в 2004 р. Отримані в результаті дослідження цифрові дані оброблялись за допомогою програми Statistica 6.0. Значення досліджуваних показників представлені як частка ознаки у відсотках та середні з визначенням стандартного відхилення. Різниця між групами вважалась статистично значимою при $p < 0,05$.

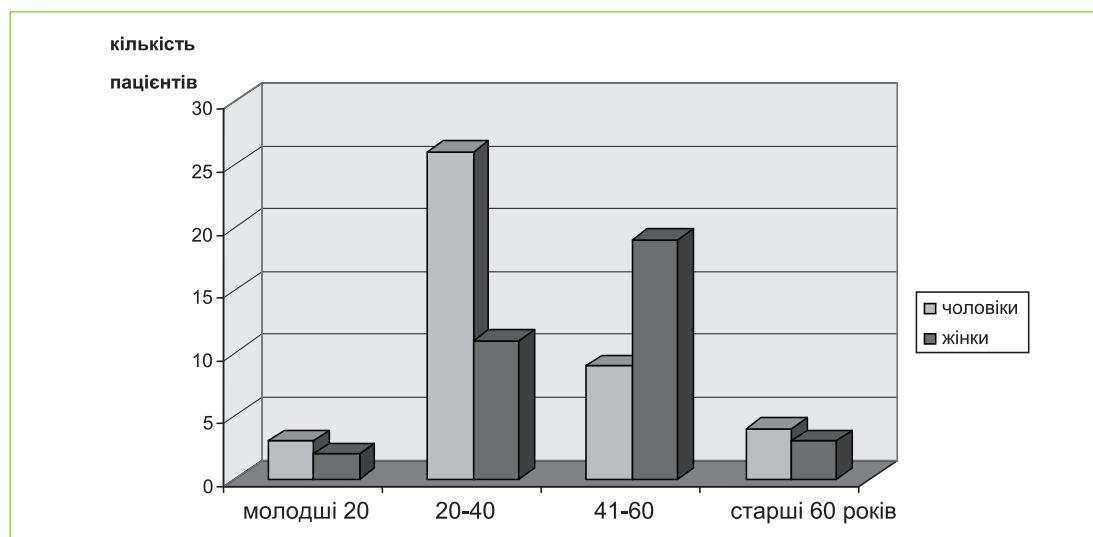


Рис. 2. Розподіл пацієнтів з ФСГС, н.с. за віком та статтю.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Морфологічні варіанти ФСГС були визначені у 67 пацієнтів. Згідно колумбійської класифікації частота морфологічних варіантів

склала: варіант NOS у 39 (58,2%), варіант *tip* у 24 (35,8%), колапсуючий варіант у 2 (3%), клітинний у 1 (1,5%) та перихілярний у 1 (1,5%) пацієнта (рис. 3).

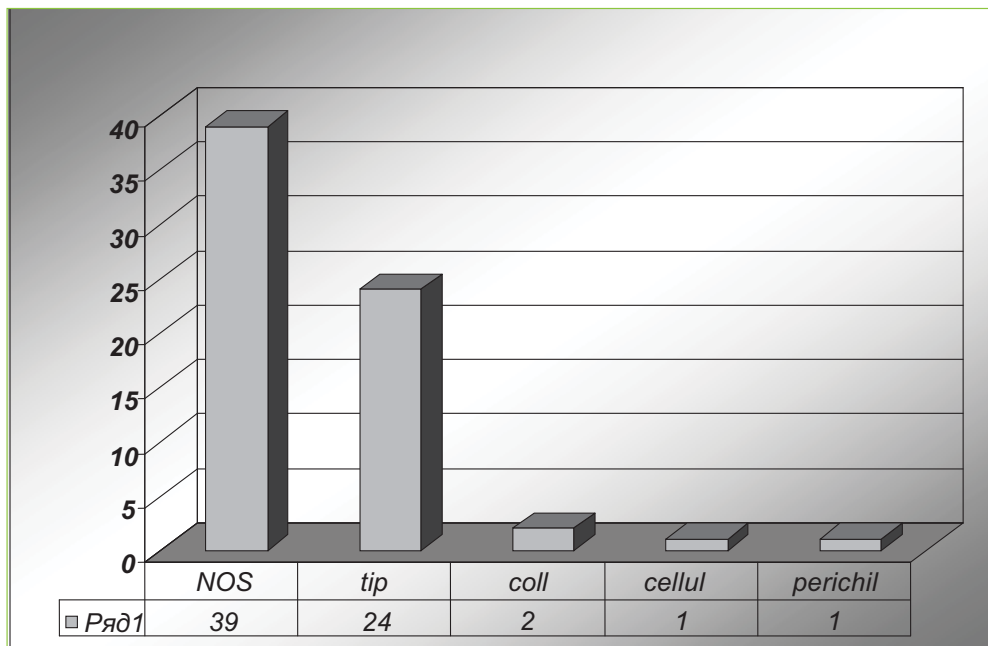


Рис. 3. Частота морфологічних варіантів ФСГС.

Клінічно характеристика пацієнтів формувалась з використанням наступних даних: вік, стать, артеріальний тиск, рівень добової протеїнурії, сироваткового креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), альбуміну,

холестерину (таблиця 1). Слід відзначити, що групи пацієнтів з колапсуючим, перихілярним та клітинним варіантом не порівнювались в зв'язку з невеликою кількістю хворих в групах.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів на момент біопсії

Клінічні дані	N=63	NOS (N=39)	Tip (N=24)	P NOS- Tip
Стать (ч/ж)	34/29	21/18	13/11	0,93
Вік (роки)	37,8±14,7	39±14,7	35,8±15,02	0,45
Сироватковий креатинін (ммоль/л)	112,1±54,9	118,2±61,2	102±42,2	0,26
ШКФ (мл/хв)	66,9±31,1	64,4±30,7	71,7±32,3	0,37
Сироватковий альбумін (г/л)	27,3±6,8	26,4±6,08	20,07±8,04	0,14
Добова протеїнурія (г/л)	5,9±2,4	5,9±2,5	5,9±2,4	1,0
Сироватковий холестерин (ммоль/л)	11,2±4,5	11,6±5	10,5±3,7	0,35
Систолічний АТ (мм рт ст)	137±17,2	141±17,6	129±14	0,006
Діастолічний АТ (мм рт ст)	86,3±10,4	88,3±10,9	83±8,7	0,048
Гіпертензія (%)	34 (53,9%)	26 (66,6%)	8 (33,3%)	0,006

Як видно з представлених даних, рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску достовірно вищий серед пацієнтів з варіантом «NOS» ($p < 0,05$), ніж серед пацієнтів з варіантом «*tip*». За іншими показниками групи статистично не відрізнялись.

При аналізі морфологічної картини кожного з варіантів оцінювались зміни клубочку, а саме: наявність мезангіальної гіперклетинності, ендокapілярної гіперклетинності, сегментарного

склерозу та/або адгезії, наявність клітинних/фіброблітинних півмісяців, % клубочків з глобальним склерозом та наявність тубулярної атрофії, інтерстиціального фіброзу. Результати морфологічного дослідження за даними світлової мікроскопії представлені в таблиці 2. Середня кількість гломерул, що досліджувалась - 13. Зміни клубочку спостерігались майже у всіх пацієнтів, зокрема у 18 (28,6%) хворих сегментарний склероз з або без адгезії гломерулярного пучка з капсулою

Боумена охоплював менше 25% клубочків, у 38 (60,3%) випадках виявились ушкодженими від 26 до 50% клубочків та у 7 (11,1%) спостерігався виражений сегментарний склероз з ураженням більше ніж 50% клубочків. Глобальний склероз виявлено у 6 (9,5%) пацієнтів.

Мезангіальна гіперклітинність спостерігалась у 40 (63,5%) пацієнтів, ендокапілярна гіперклітинність у 19 (30,2%) хворих. Клітинні та/або фіброклітинні півмісяці мали місце у 5 (7,9%) хворих. Прояви тубулоінтерстиціальних змін (тубулярна атрофія, фіброз інтерстицію) виявлені у більшій частині хворих та варіювали від мінімальних у 35 (55,5%) хворих до помірних у 25 (39,7%) хворих та виражених у 3 (4,8) хворих. Гіаліноз судин виявлено у 25 (39,7%) хворих.

При аналізі морфологічних особливостей варіантів ФСГС сегментарний склероз, що охоплював більше ніж 50% гломерул переважно виражений у пацієнтів з варіантом «NOS» ніж у пацієнтів з варіантом «tip» (15,5% проти 4,2%; $p < 0,05$). Значно частіше у пацієнтів з «NOS» варіантом визначалась мезангіальна гіперклітинність (84,6% проти 29,2%; $p < 0,001$) та гіаліноз судин (48,7% проти 25%; $p < 0,001$) ніж у пацієнтів іншої групи, відповідно. Однак ендокапілярна гіперклітинність переважала в групі пацієнтів з варіантом «tip» (62,5% проти 10,3%; $p < 0,001$). Інші показники суттєво не відрізнялись між групами (для всіх порівнюваних пар ознак $p > 0,05$).

Імунофлюоресцентне дослідження виконане у 57 пацієнтів, дані дослідження представлені у таблиці 3. За даними імунофлюоресцентного дослідження виявлено, що для переважної більшості хворих (66,7%) на ФСГС характерна сегментарна депозиція IgM. У 11 (19,3%) пацієнтів виявлена депозиція легких ланцюгів λ , у 23 (40,4%) – легких ланцюгів κ , у 5 (8,8%) пацієнтів відмічається депозиція C3 компонента комплексу. При визначенні відмінностей між морфологічними варіантами за даними імунофлюоресцентної мікроскопії не виявлено статистично значимої різниці в двох групах.

ОБГОВОРЕННЯ

В даному дослідженні ми представили клінічну та морфологічну характеристику пацієнтів з ФСГС в цілому та морфологічних варіантів зокрема. Як видно з представлених даних, серед варіантів ФСГС переважають пацієнти з варіантом «NOS», а такі варіанти як колапсуючий та клітинний є рідкісними, що відповідає літературним даним. Частота перихілярного варіанту серед європейців, за даними досліджень, складає до 26% [22], що не підтверджено в нашому дослідженні. В першу чергу це обумовлено тим, що перихілярний варіант протікає частіше без формування нефротичного синдрому, тому таким хворим пункційна біопсія нирки не ви-

конувалась. Серед наших пацієнтів частота колапсуючого варіанту складала 3%, за даними літератури, цей показник складає від 5% до 11% [22, 24], а переважна більшість хворих (від 54 до 91%) є афроамериканцями, яких не було в нашому дослідженні. Окрім того, деякими авторами заперечується різниця між колапсуючим та клітинним варіантами [21], і дискусія з цього приводу продовжується. Для колапсуючого варіанту притаманний агресивний перебіг з швидким погіршенням функції. Обидва пацієнти, у яких був визначений колапсуючий варіант ФСГС, мали нефротичний синдром з прогресуючим погіршенням функції нирок, і через 6–8 міс після початку захворювання була розпочата ниркова замісна терапія.

При ФСГС імунофлюоресцентні дослідження зазвичай виявляють відсутність депозитів імуних комплексів за виключенням IgM, C3 та рідше C1 фракцій комплексу з локалізацією в зонах сегментарного склерозу та гіалінозу [22]. У переважній більшості обстежених нами хворих виявлено гранулярне відкладання IgM, в меншому ступені легких ланцюгів κ та компонентів комплексу. З метою визначення можливих відмінностей між морфологічними варіантами нами була проведена оцінка різниці між відносними частотами в групі пацієнтів з варіантом «NOS» і «tip», та визначено, що різниця між порівнюваними групами відсутня.

ВИСНОВКИ

При розподілі морфологічних варіантів ФСГС згідно Колумбійської класифікації 2004 р серед обстежених нами хворих: варіант «NOS» - 58,2%, «tip» - 35,8%; колапсуючий, клітинний та перихілярний варіанти є рідкісними. Серед клінічних характеристик пацієнтів достовірні відмінності між варіантами «NOS» та «tip» виявлено лише для систолічного і діастолічного артеріального тиску. Систолічний АТ у групах пацієнтів з варіантами «NOS» та «tip» становив $141 \pm 17,6$ ммHg та 129 ± 14 ммHg ($p = 0,006$), а діастолічний АТ $88,3 \pm 10,9$ ммHg та $83 \pm 8,7$ ммHg ($p = 0,048$) відповідно. Серед таких характеристик як стать, вік, сироватковий креатинін, ШКФ, сироватковий альбумін, добова протеїнурія, холестерин різниці не виявлено. При аналізі морфологічних особливостей виявлено, що при варіанті «NOS» переважають такі характеристики як, мезангіальна гіперклітинність (84,6% проти 29,2%; $p < 0,0001$), гіаліноз судин (48,7% проти 25%; $p = 0,04$) та сегментарний склероз, що охоплює $>50\%$ клубочків (15,5% проти 4,2%; $p = 0,03$). При морфологічному варіанті «tip» серед морфологічних характеристик достовірно переважає наявність ендокапілярної гіперклітинності – 62,5% проти 10,3% ($p < 0,0001$).

Таблиця 2

Морфологічна характеристика пацієнтів за даними світлової мікроскопії

Морфологічні параметри	Кількість хворих		NOS		Тіп		P _{NOS-тіп}
	Абс. числа	%	Абс. числа	%	Абс. числа	%	
Всього хворих	63	100	39	100	24	100	
Мезангіальна гіперклітинність немає є	23 40	35,5 63,5	6 33	15,4 84,6	17 7	70,8 29,2	0,000
Ендокапілярна гіперклітинність немає є	44 19	69,8 30,2	35 4	89,7 10,3	9 15	37,5 62,5	0,000
Сегментарний склероз/адгезія <25% 26-50% >50%	18 38 7	28,6 60,3 11,1	10 23 6	25,6 58,9 15,5	8 15 1	33,3 62,5 4,2	0,5 0,7 0,03
Глобальний склероз немає є	57 6	90,5 9,5	34 5	87,2 12,8	23 1	95,8 4,2	0,24
Клітинні/фіброклітинні півмісяці немає є	58 5	92,1 7,9	36 3	92,3 7,7	22 2	91,6 8,4	0,88
Тубулярна атрофія/інтерстиціальний фіброз немає/мінімальний помірний виражений	35 25 3	55,5 39,7 4,8	19 18 2	48,7 46,1 5,2	16 7 1	66,7 29,2 4,1	0,18 0,8
Гіаліноз судин немає є	38 25	60,3 39,7	20 19	51,3 48,7	18 6	75 25	0,04

Таблиця 3

Морфологічна характеристика хворих за даними імунофлуоресцентної мікроскопії

Параметри	Кількість хворих		NOS		Тіп		P _{NOS-тіп}
	Абс. Число	%	Абс. Число	%	Абс. Число	%	
Всього хворих	57	100	35	100	22	100	
Депозити IgM немає є	19 38	33,3 66,7	12 23	34,3 65,7	7 15	31,8 68,1	0,93
Депозити IgG немає є	57 0	100 0	35 0	100 0	22 0	100 0	
Депозити IgA немає є	53 4	93 7	31 4	88,6 11,4	22 0	100 0	0,11
Депозити легких ланцюгів κ немає є	34 23	59,6 40,4	21 14	60 40	13 9	59,1 40,9	0,94
λ немає є	46 11	80,7 19,3	30 5	85,7 14,3	16 6	72,7 27,3	0,22
Депозити C3 немає є	52 5	91,2 8,8	30 5	85,7 14,3	22 0	100 0	0,11
C1q немає є	53 4	93 7	31 4	88,6 11,4	22 0	100 0	0,11
Фібриногену немає є	54 3	94,7 5,3	32 3	91,4 8,6	22 0	100 0	0,11

ЛІТЕРАТУРА

1. Meyrier Alain. Mechanisms of Disease: focal segmental glomerulosclerosis / A. Meyrier // *Nature Clinical practice nephrology*. - 2005. - V. 1. - P. 44-54.
2. Habib R. Focal glomerulosclerosis / R. Habib // *Kidney Int.* - 1973. - № 4. - P. 355-361.
3. Churg J. Pathology of the nephritic syndrome in children : A report for the International Study of Kidney Disease in Children / J. Churg, R. Habib, R. H. White // *Lancet*. - 1970. - V. 760. - P. 1299-1302.
4. Kris W. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases – insights from animal models / W. Kris, M. Le Hir // *Kidney Int.* - 2005. - V. 67. - P. 404–419.
5. Thomas D. B. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants / D. B. Thomas, N. Franceschini, S. L. Hogan et al. // *Kidney Int.* 2006. V. 69. P. 920–926.
6. Pavenstadt H. Cell biology of the glomerular podocyte. /H. Pavenstadt, W. Kriz, M. Kretzler // *Physiol Rev.* - 2003. - V. 83. - P. 253–307.
7. Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis / D. Kerjaschki // *J Clin Invest.* - 2001. - V. 108. - P. 1583–1587
8. Meyrier A. E pluribus unum : the riddle of focal segmental glomerulosclerosis / A. Meyrier // *Semin Nephrol.* - 2003. - V. 23. - P. 135–140.
9. Kohaut E. C. Focal glomerulosclerosis. Extent of involvement related to steroid resistance / E. C. Kohaut, G. A. Edwards, L. L. Hill, H. S. Rosenberg, M. W. Hartley // *Am J Clin Pathol.* - 1981. - V. 75. - P. 181-185.
10. Schwartz M. M. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults : prognostic value of histologic variants / M. M. Schwartz, S. M. Korbet, J. Rydell, R. Borok, R. Genchi // *Am J Kidney Dis.* - 1995. - V. 25. - P. 845-852.
11. Shiiki H. Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) / H. Shiiki, T. Nishino, H. Uyama // *Clin Nephrol.* - 1996. - V. 46. - P. 362-368.
12. Miyata J. Evaluation and correlation of clinical and histological features of focal segmental glomerulosclerosis / J. Miyata, S. Takebayashi, T. Taguchi // *Narada Nephron* / - 1986. - V. 44. - P. 115-120.
13. Гістологічна класифікація, глосарій та морфологічна характеристика первинних гломерулярних захворювань. Методичні рекомендації / М. О. Колесник, В. М. Непомнящий, А. М. Романенко та ін. - 2003. - С. 12-14.
14. Hyun Soon Lee. Significance of Renal Hyaline Arteriosclerosis in Focal Segmental Glomerulosclerosis / H. S. Lee, B. H. Spargo // *Nephron.* - 1985. - V. 41. - P. 86-93.
15. Rivera J. Rojas. Factors predicting for renal survival in primary focal segmental glomerulosclerosis / J. Rojas Rivera, M. P rez, A. Hurtado, C. Asato // *Nefrolog a.* - 2008. - V. 2. - P. 439-446.
16. Schwartz M. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion / M. Schwartz, J. Evans, R. Bain, S. Korbet // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. V. 10. P. 1900–1907.
17. Schwartz M. M. Focal segmental glomerular sclerosis : The cellular lesion / M. M. Schwartz, E. J. Lewis // *Kidney Int.* - 1985. - V. 28. - P. 968-974.
18. Erkan E. Induction of renal tubular cell apoptosis in focal segmental glomerulosclerosis: roles of proteinuria and Fas-dependent pathways / E. Erkan, C. D. Garsia, L. T. Paterson // *J Am Soc Nephrol.* - 2005. - V. 16. - P. 398–407.
19. Chun M. J. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults : presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants / M. J. Chun, S. M. Korbet, M. M. Schwartz, E. J. Lewis // *J Am Soc Nephrol.* 2004. V. 15. P. 2169–2177.
20. Thomas David B. Focal Segmental Glomerulosclerosis : A Morphologic Diagnosis in Evolution / D. B. Thomas // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* - 2008. - Vol. 133. - P. 217–223.
21. D'Agati V. D. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis : a working proposal / V. D. D'Agati, A. B. Fogo, J. A. Brujin, J. C. Jennette // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. V. 43. P. 368-82.
22. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis / V. D'Agati // *Semin. Nephrol.* 2003. V. 23. P. 117–134.
23. Thomas D. B. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants / D. B. Thomas, N. Franceschini, S. L. Hogan et al. // *Kidney Int.* 2006. V. 69. P. 920–926.
24. Deegens J. K. J. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population : epidemiology and outcome / J. K. Deegens, E. J. Steenbergen, G. F. Borm and J. F. Wetzels // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. V. 23. P. 186-92.

Надійшла до редакції 23.12.10

Прийнята до друку 24.12.10