

УДК 616.61–002–007.271.612.465

МОРФОГЕНЕЗ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ГІДРОНЕФРОЗ, СПРИЧИНЕНИЙ СТРИКТУРОЮ МИСКОВО—СЕЧОВОГО СЕГМЕНТА РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

В. І. Савенков

Харківський національний медичний університет

MORPHOGENESIS OF CONNECTIVE TISSUE IN PATIENTS WITH HYDRONEPHROSIS, CAUSED BY STRICTURE OF URETERIC—PELVIC SEGMENT OF VARIOUS ETIOLOGY

V. I. Savenkov

Гідронефроз, спричинений обструкцією МСС, є складним і досить частим урологічним захворюванням. Обструкція МСС може бути як набутого, так і вродженого генезу [1–3].

Основними методами лікування хворих на гідронефроз II–III стадії, зумовлений обструкцією МСС різної етіології та перебігу, є оперативні втручання, спрямовані на усунення обструкції та нормалізацію уродинаміки верхніх сечових шляхів. Проте, незалежно від техніки виконання оперативного втручання, у 18–20% хворих спостерігають рецидиви обструкції, що потребує у подальшому здійснення складних пластичних і реконструктивних втручань. При цьому після кожної наступної операції можливе виникнення рецидиву [1, 4]. У численних дослідженнях з вивчення морфологічних змін МСС і паренхіми нирки при гідронефрозі немає відомостей про його етіологію — вроджену чи набуто, а також перебіг — безрецидивний або рецидивний, немає морфологічного пояснення появи рецидивів [5–8].

Мета роботи: визначити структурно—функціональні особливості сполучної тканини нирки та стриктури МСС у хворих, оперованих з приводу гідронефрозу різної етіології за різного перебігу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджені тканини нирки та фрагменти стриктури МСС, взяті під час виконання операції та біопсії у

Реферат

У хворих на гідронефроз II–III стадії, спричинений обструкцією мисково—сечового сегмента (МСС) внаслідок вроджених вад сечової системи (СС), в інтерстицію, судинах паренхіми нирок та стінці МСС відзначають зменшення співвідношення вмісту колагену I і III типу, а за набутої обструкції — його збільшення. При обструкції у хворих на тлі вроджених вад у базальних мембранах судин спостерігають дефіцит колагену IV типу і появу нехарактерного для базальних мембран судин інтерстиціального колагену III типу. За набутої обструкції МСС виявляють лише збільшення вмісту колагену IV типу. Ці порушення найбільш виражені у пацієнтів за рецидивного перебігу захворювання. Запропонований діагностичний коефіцієнт співвідношення колагену I і III типу у хворих на гідронефроз, спричинений обструкцією МСС різної етіології. При гідронефрозі, зумовленому стриктурою МСС, виникає дисбаланс цитокінів, що впливають на процеси колагенотворення.

Ключові слова: нирки; мисково—сечовий сегмент; гідронефроз; стриктура; морфогенез сполучної тканини; CD34; інтерлейкіни; колаген.

Abstract

In patients, suffering hydronephrosis stages II–III, caused by the ureteric—pelvic segment (UPS) obstruction due to inborn failures of urinary system, the collagen types I and III ratio reduction, and in acquired obstruction — its enhancement, are noted in interstitium, renal parenchyma vessels and the UPS walls. While obstruction in patients due to inborn failures in vascular basal membranes a deficiency of collagen type IV and appearance of nontypical for vascular basal membranes interstitial collagen type III are observed. In the acquired UPS obstruction the enhancement of content of collagen type IV is revealed only. These disorders are mostly pronounced in patients with the disease recurrence. There was proposed diagnostic coefficient of ratio between collagens types I and III in patients, suffering hydronephrosis, caused by obstruction of various etiology. In hydronephrosis, caused by the UPS stricture, the cytokines disbalance occurs, impacting processes of collagen formation.

Key words: kidneys; ureteric—pelvic segment; hydronephrosis; stricture; morphogenesis of connective tissue; CD34; interleukin; collagen.

80 хворих віком у середньому ($42,1 \pm 4,8$) року після отримання інформованої згоди. Чоловіків було 28, жінок — 52.

Як морфологічний контроль використовували матеріал патологоанатомічного дослідження, проведеного через 5–6 год після смерті пацієнтів від пухлин головного мозку без захворювань нирок, на базі патологоанатомічного відділення Обласної клінічної лікарні (Харків).

Матеріал розподілений на п'ять груп.

I група (n = 10) — секційний матеріал — група контролю;

II група (n = 20) — матеріал, одержаний при виконанні біопсії та операції від хворих на гідронефроз II–III стадії, зумовлений обструкцією МСС внаслідок вроджених вад СС, у яких після оперативного втручання не було рецидиву стриктури МСС протягом 4 років;

III група (n = 21) — біопсійний та операційний матеріал, одержаний у таких самих хворих за наявності рецидивної стриктури МСС після оперативного втручання;

IV група (n = 20) — біопсійний та операційний матеріал, одержаний у хворих на гідронефроз II — III стадії, зумовлений набутою обструкцією МСС, без рецидиву стриктури МСС протягом 4 років після оперативного втручання;

V група (n = 19) — біопсійний та операційний матеріал, одержаний у таких самих хворих за наявності рецидивної стриктури МСС після оперативного втручання.

Дослідження проведено на базі кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Для морфологічного дослідження використовували стандартні гістологічні, гістохімічні та імуноморфологічні методи [9].

Імуногістохімічне дослідження проведено на парафінових зрізах товщиною 5 — 6 мкм прямим методом Кунса за методикою M. Brosman [10]. Тип колагену визначали з використанням моноклональних антитіл (МКА) до колагенів I, III і IV типу (Novocastra Laboratories Ltd). Для об'єктивізації балансу колагенів у дослідних тканинах використовували коефіцієнт співвідношення вмісту колагену I і III типу (Кд). Адгезивні властивості клітин визначали за допомогою МКА до CD34, клітини—продуценти інтерлейкіну—1 α (ІЛ—1 α) виявляли за допомогою МКА до ІЛ—1 α (Novocastra Laboratories Ltd). Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі Axioskop 40. Оптичну щільність імунофлуоресценції колагенів та ендотелію, що продукує CD34, визначали за методом Г. І. Губіної—Вакулик і співавторів [11] за допомогою мікроскопа Axioskop 40 та програмного забезпечення Biostat.exe. Кількість клітин—продуцентів ІЛ—1 α підраховували в полі зору мікроскопа за збільшення $\times 400$.

Результати проведеного дослідження обробляли за методами математичної статистики з використанням параметричних та непарамет-

ричних методів множинного порівняння [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними імуноморфологічного дослідження, в усіх хворих на гідронефроз у склерозованій інтерстиціальній тканині нирки та МСС виявлені два інтерстиціальних колагени — I і III типу — з різною динамікою вмісту залежно від етіології захворювання. Оптична щільність імунофлуоресценції колагену I типу у хворих за вроджених вад СС була достовірно меншою, ніж у пацієнтів групи контролю; у пацієнтів за набутої обструкції МСС спостерігали протилежну динаміку його вмісту. Найбільші порушення вмісту зрілого колагену I типу спостерігали у пацієнтів при рецидиві стриктури МСС.

Також спостерігали односпрямовані зміни вмісту колагену III типу як у стромі нирки і судин, так і в стінці МСС. У хворих II і III груп вміст колагену III типу як в інтерстицію паренхіми нирок, так і в МСС значно збільшений у порівнянні з таким у контролі, особливо у пацієнтів III групи. Можливо припустити, що при вроджених порушеннях першопричиною патології сполучної тканини є генетичні зміни процесів формування колагенових структур, зокрема, зумовлені порушенням співвідношення типів колагенів. У хворих IV і V груп вміст колагену III типу в стромі був достовірно меншим, ніж у пацієнтів II і III груп. У хворих V групи цей показник був більшим, ніж у пацієнтів IV групи.

Коефіцієнт співвідношення вмісту колагену I і III типу був меншим у пацієнтів II і особливо III групи внаслідок вираженого збільшення вмісту колагену III типу. Тобто, у хворих на гідронефроз на тлі вроджених вад СС спостерігають спотворення формування колагенових структур з домінуванням у сполучній тканині не зрілого, а молодого колагену III типу. У пацієнтів IV і V груп, навпаки, відзначене збільшення коефіцієнту співвідношення внаслідок підвищення рівня колагену I типу, особливо у V групі. Отже, збе-

режене загальнобіологічне переважання вмісту колагену I типу у порівнянні з таким колагену III типу, як і в групі контролю. Зміни його вмісту є реакцією на персистуюче імунне запалення з чергуванням деструктивних і репаративних процесів, особливо у V групі. Можливо, порушення співвідношення вмісту різних типів колагену і спричиняє розлади процесів самозбирання і дефектів надмолекулярних комплексів сполучної тканини, це зумовлює формування нестабільного колагену, що постійно руйнується, а репарація сприяє надмірному розростанню сполучної тканини. Це порушення може також включати формування наджорстких структур, не здатних до подальшого ремоделювання. Обидва патологічні механізми зумовлюють виникнення рецидивів захворювання.

Аналіз кривих розподілу свідчив, що запропонований коефіцієнт можна використовувати у хворих на гідронефроз для визначення його етіології. Якщо коефіцієнт менше 1,0, діагностують генетично зумовлені розлади, що спричинили утворення стриктури МСС; якщо він перевищує 2,0 — це свідчить про набуту обструкцію МСС.

За даними імуногістохімічного дослідження судинного руслу як у нирках, так і МСС виявлені ознаки порушення колагеноутворення у стінках судин. У пацієнтів II і III груп у порівнянні з іншими групами відзначений достовірний дефіцит колагену IV типу у базальних мембранах. Причому, цей показник у III групі був найменшим. Це спричинило збільшення проникності судин, ексудацію плазми у навколишнє середовище, активацію склеротичних процесів у тканинах. У пацієнтів IV і V груп вміст колагену IV типу в базальних мембранах судин значно перевищував такий у нормі і був найбільшим у пацієнтів V групи, у яких спостерігали рецидивний пелребіг захворювання. Збільшення вмісту колагену IV типу у пацієнтів IV і V груп при обструкції МСС на тлі вроджених вад СС є наслідком хронічного імунного запалення, більш вираженого, ніж у пацієнтів II і III

груп за вродженої обструкції, що проявлялося щільною лімфоплазмодитарною інфільтрацією стромы нирок і МСС.

У хворих II і III груп у базальних мембранах судин у нирках та стриктурі МСС спостерігали появу нехарактерного для судинних та епітеліальних базальних мембран колагену III типу, який у стінці судин представлений осередковим, місцями яскравим, місцями слабим світінням. При цьому у хворих за наявності рецидиву стриктури його вміст був більшим.

У хворих усіх груп в інтерстиціальній зоні коркового і мозкового шарів нирки та МСС відзначали осередкову лімфогістіоцитарну інфільтрацію, серед елементів якої за даними імуногістохімічного дослідження значно частіше, ніж у пацієнтів I групи, виявляли клітини—продуценти ІЛ—1 α , що активно впливали на регуляцію синтезу колагену. У пацієнтів III і V груп за рецидивного перебігу захворювання кількість цих клітин більша, ніж у пацієнтів II і IV груп, що можна пояснити більшою активністю хронічного запалення. Це, вірогідно, і є однією з ланок прогресування склеротичних змін у паренхімі нирок і складових стінки МСС. Найбільшу кількість клітин—продуцентів ІЛ—1 α виявляли у пацієнтів V групи.

При вивченні оптичної щільності імунофлуоресценції у препаратах, оброблених МКА до CD34, у хворих II групи не спостерігали її достовірного зменшення у порівнянні з такою в контролі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гидронефроз: руководство; под ред. Л. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляева. — М.: ГЭОТАР—Медиа, 2011. — 208 с.
2. Трощановский К. В. Повторные операции при гидронефрозе / К. В. Трощановский, Т. В. Шатылко // Бюл. мед. Интернет—конференций. — 2013. — Т. 3, № 3. — С. 785.
3. Урологія / С. П. Пасечніков, С. О. Возіанов, В. М. Лісовий [та ін.]; за ред. С. П. Пасечнікова. — Вінниця: Нова книга, 2013. — 432 с.
4. Морфологическая картина почек при врожденном гидронефрозе у детей / Э. В. Портнягина, В. А. Юрчук, Е. В. Портнягин [и др.] // Вестн. клин. больницы. — 2010. — № 51. — С. 36 — 39.
5. Колесниченко И. В. Результаты хирургической коррекции гидронефроза в различных возрастных группах / И. В. Колесниченко, Г. С. Чернецова // Вестн. КРСУ. — 2012. — Т. 12, № 12. — С. 180 — 181.
6. Новикова М. В. Морфологическая характеристика почек у кошек при гидронефрозе в эксперименте / М. В. Новикова, Г. Г. Егорова, Е. А. Доронин—Доргелинский // Аграрн. вестн. Урала. — 2010. — № 5 (71). — С. 65 — 66.

Проте, в інших групах досліджуваний показник був значно меншим, ніж у групі контролю, найменшим — у пацієнтів за набутої обструкції МСС, особливо за рецидивного перебігу захворювання. Виявлені зміни вмісту CD34 співпадали з більш вираженим імунним запаленням у нирках та МСС у хворих IV і V груп.

Порушення утворення колагену IV типу в епітеліальних та судинних базальних мембранах, поряд з зменшенням вмісту CD34, зумовлює зміни адгезивних властивостей епітеліоцитів МСС та зменшення кількості шарів покривного епітелію. У хворих II і III груп спостерігали більш виражене зменшення товщини епітелію слизової оболонки, причому, у хворих III групи вона була найтоншою. У хворих IV і V груп цей показник був меншим, ніж у I і II групах, у V групі — менший, ніж у IV групі.

Для уточнення встановлених закономірностей доцільне проведення генетичних досліджень для розширення уявлення про патогенез захворювання.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на гідронефроз II — III стадії, спричинений стриктурою МСС, спостерігають порушення балансу вмісту колагенів. При вроджених вадах СС в інтерстицію нирок та стінці МСС відзначали зменшення співвідношення вмісту колагену I і III типу, за набутої обструкції МСС — його збільшення. При вроджених вадах СС у базальних мембранах судин спостерігали дефіцит колагену

IV типу і появу нехарактерного для базальних мембран судин інтерстиціального колагену III типу. За набутої обструкції МСС відзначали лише збільшення вмісту колагену IV типу. Ці порушення найбільш виражені у пацієнтів за рецидивного перебігу захворювання.

2. Запропонований коефіцієнт співвідношення колагенів I і III типу у хворих на гідронефроз, зумовлений обструкцією МСС. Якщо коефіцієнт менше 1,0, діагностують генетично зумовлене формування стриктури МСС, якщо він більше 2,0 — це свідчить про набуту обструкцію МСС.

3. У хворих на гідронефроз, зумовлений стриктурою МСС, відзначений дисбаланс цитокінів, що впливають на активність запальних процесів та колагеноутворення. Незалежно від етіології гідронефрозу, в паренхімі нирки та стінці МСС виявлене збільшення вмісту ІЛ—1 α , найбільше — за рецидивного перебігу захворювання. У хворих за набутої обструкції МСС спостерігають зменшення інтенсивності імунофлуоресценції епітеліоцитів МСС, що експресують рецептори до CD34, особливо за рецидивного перебігу захворювання. Вираженість імунного запалення значно більша у пацієнтів за набутої обструкції та рецидивної стриктури МСС.

4. У хворих на гідронефроз, зумовлений обструкцією МСС внаслідок вроджених вад СС, товщина перехідного епітелію слизової оболонки МСС найменша, що характеризує більшу тяжкість ураження.

7. Функционально—морфологическое сопоставление различных стадий гидронефроза / В. Ф. Оношко, О. А. Гольдберг, С. А. Лепехова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 6 (76), Часть 1. — С. 182 — 186.
8. Шиблиев Р. Г. Морфофункциональные критерии прогноза пластических операций при гидронефрозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.23 — урология / Р. Г. Шиблиев. — СПб., 2011. — 25 с.
9. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Э. Пирс. — М.: Иностранная литература, 1962. — 962 с.
10. Brosnan M. Immunofluorescence vysetrovanie formal—parafinoveho materialu / M. Brosnan // Cs. Patol. — 1979. — Vol. 15, N 4. — P. 215 — 220.
11. Пат. 46489 Україна, МПК G01N 33/00. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах / Г. І. Губіна—Вакулик, І. В. Сорокіна, В. Д. Марковський [та ін.] (Україна). — Заявник і патентовласник Харк. нац. мед. ун—т. — № u200906730; заявл. 26.06.09; опубл. 25.12.09. Бюл. № 24.
12. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А. И. Кобзарь. — М.: Физматлит, 2012. — 816 с.