

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.61+616.091.8+612.123+612.397.81

Багрий М.М.

Патоморфологія нирок при гіперліпідемії та гіперхолестеринемії

Кафедра патоморфології та судової медицини (зав.каф. – проф. І.О.Михайлюк)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. У статті наведені дані про структурні зміни нирок при порушенні ліпідного обміну – гіперліпідемії та гіперхолестеринемії. Дані метаболічні порушення погіршують прогноз ниркових хворих, прискорюючи гломерулосклероз, атерогенез, а також темпи прогресування ниркової недостатності.

Ключові слова: *гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, нефропатія, гломерулосклероз.*

На сьогоднішній день зрозуміло, що у комплексі неімунних факторів, які впливають на прогресування захворювань нирок, велике значення мають метаболічні порушення, серед яких важливе місце займають порушення ліпідного обміну – дис- і гіперліпідемія (ГЛ). ГЛ погіршує прогноз ниркових хворих, прискорюючи гломерулосклероз, а також темпи прогресування ниркової недостатності і, можливо, прискорюючи атерогенез, що супроводжується розвитком серцево-судинних ускладнень [2].

У 1982 р. J. Moorhead запропонував теорію про «нефротоксичну» дію ліпідів, згідно з якою ГЛ призводить до пошкодження ендотелію капілярів клубочків і відкладення ліпідів у мезангіумі. Мезангіальні клітини зв'язують і окиснюють ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), що стимулює проліферацію мезангіума та розвиток гломерулосклерозу. Крім цього, фільтровані у клубочках ліпопротеїди, осідаючи у канальцях, індукують тубулоінтерстиціальні процеси, склероз інтерстицію та розвиток ниркової недостатності [2]. Ключова роль у ліпідогенному пошкодженні клубочка належить, мабуть, мезангіоцитам. Останні завдяки фенестрації шару ендотеліальних клітин мають тісні взаємозв'язки з плазмою крові. Мезангіальні клітини (МК) беруть участь у синтезі гломерулярної базальної мембрани та мезангіального матриксу (ММ), тому вони відіграють важливу роль у морфологічних змінах клубочків. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що ЛПНЩ можуть викликати проліферацію мезангіоцитів, як і гладких міоцитів [11]. Цікаво, що вміст ЛПНЩ, які викликають проліферацію, однаковий для гладких міоцитів і МК та становить 10-100 мкг/мл [5, 6]. Великі концентрації ЛПНЩ здійснюють цитотоксичний вплив як на гладкі міоцити, так і на МК. Накопичуючись у мезангіумі у високих концентраціях, ЛПНЩ можуть викликати і загибель клітин [5]. Ці ефекти ЛПНЩ певною мірою можуть бути зменшені ліпопротеїдами високої щільності (ЛПВЩ), що було продемонстровано Т. Henriksen, S.A. Evensen, B. Carlander (1979) для ендотеліальних клітин [7].

Н.Г. Какауридзе (2001) вивчені морфофункціональні показники гістогематичного бар'єру нирки при експериментальній гіперхолестеринемії тривалістю до 6 місяців.

На ранньому етапі експерименту (2 тижні) розвивалося системне пошкодження ендотелію внутрішньоорганних судин – набряк ендотеліоцитів із перекриттям просвіту капілярів, виявлено ендотеліоцити різної щільності («світлі» та «темні» клітини), феномен патологічного клазматозу. Зазначені зрушення, крім піноцитозу, активували одночасно додаткові шляхи транспорту: формувались між- і внутрішньо-ендотеліальні канали. У цитоплазмі ендотеліоцитів виявлялася гіпертрофія мітохондрій, первинних і вторинних лізосом і ліпідних крапель, що надавало їм «лінистого» вигляду. Очевидно, даний факт можна пояснити включенням механізму рецепторопосередкованого шляху метаболізму ліпопротеїдів, а також активацією «скавенджер»-шляху для модифікованих ліпопротеїдів при гіперхолестеринемії. Гломерулярні та тубулярні базальні мембрани шаруваті, роз-

миті, з ділянками нерівномірного розширення та гомогенізації, втрачається характерна тришаровість, у товщі базальних мембран накопичувалася аморфна осміофільна речовина.

Подовження терміну досліджу (1-2 міс) характеризувалося збільшенням ефекту впливу гіперхолестеринемії (збільшенням кількості вакуолей та ліпідних включень у цитоплазмі ендотеліоцитів, деструкцією мітохондрій), що вказувало на виснаження їх енергетичних ресурсів. Поряд із клітинами у стадії балонної дистрофії, були присутні ендотеліоцити з темною цитоплазмою, нерівною люмінальною поверхнею, розширеними порами. У товщі базальних мембран капілярів виявлені різні структурні включення, що змінюють їх анатомічні особливості, зміни набували характер системної мікроангіопатії.

Дисфункція ендотелію в умовах гіперхолестеринемії вважається пусковим механізмом ряду патологічних реакцій, таких як стійка адгезія й агрегація еритроцитів і лейкоцитів у капілярах, діapedез і еритрофагія.

При експериментальній гіперхолестеринемії терміном до 3 міс зміни більш інтенсивні. Просвіт капілярів звужений і деформований. У деяких капілярах місцями відзначається відшарування ендотелію, а також фіброз базальної мембрани.

Через 4-6 міс експериментальної гіперхолестеринемії зміни у компонентах гістогематичного бар'єру носили переважно якісний характер. Домінували процеси колагенізації та фіброзу базальної мембрани капілярів із їх деформацією, ригідністю та порушенням вибіркової проникливості. Порушенню мікроциркуляції також сприяла агрегація та стаза формених елементів, набряк ядра та цитоплазми ендотеліоцитів, нерідко з випинанням області перикаріона, що призводило до перекриття просвіту капіляра. Деформовані пальцеподібні відростки цитоплазми обумовлювали нерівномірність рельєфу люмінальної поверхні та посилення мікроклазматозу. Місцями виявлено лізис базальних мембран.

Таким чином, у дистрофії та фіброзі при експериментальній гіперхолестеринемії велике значення мають порушення мікроциркуляції, опосередковані зміною проникності гістогематичного бар'єру, інсудациєю багатою ліпопротеїдами плазми у перикапілярний простір із порушенням трофіки паренхіми органа [1].

Найбільше пошкодження клубочків нирок викликає високий рівень загального холестерину (ХС) сироватки. Гіперхолестеринемія діє у експериментальних тварин призводить до появи у клубочках ліпідних депозитів, моноцитарної інфільтрації, гіперклітинності мезангіума та збільшення ММ. Паралельно з рівнем загального ХС наростають протеїнурія та кількість склерозованих клубочків. J. Grond et al. (1986), які встановили зв'язок рівня ХС з кількістю склерозованих клубочків при експериментальному нефротичному синдромі, запропонували називати цей процес атеросклерозом мезангіума [2]. Вважається, що процес пошкодження мезангіальних клітин при ГЛ аналогічний механізму формування атеросклеротичної бляшки у кровоносних судинах [4, 9]. Цьому сприяє структурна подібність МК клубочків із гладкими міоцитами артерій [8, 10]. Обидва процеси базуються на проліферації та розростанні сполучнотканинних структур і супроводжуються накопиченням ліпідних депозитів. При гломерулосклерозі ліпідні включення виявляються у мезангіумі, мезангіальних клітинах, подо-

цитах і макрофагах, які інфільтрують мезангіум. Як і гладкі міоцити, МК мають рецептори до ЛПНЩ і в умовах ГЛ захоплюють і накопичують ЛПНЩ відповідно до потреб клітин у холестерині, який використовується для синтезу мембран проліферуючих клітин [2].

У патогенезі атеросклерозу та гломерулосклерозу важливу роль відіграють модифіковані, зокрема окиснені, ліпопротеїди, які викликають інфільтрацію мезангіума макрофагами, продукують цитокіни та фактори росту, стимулюють синтез ММ та речовини базальної мембрани клубочків [2]. Відзначається зв'язок між накопиченням ЛПНЩ і вираженістю накопичення колагену IV типу, а також появою у клубочку колагенів I і III типів [3]. Одночасно зменшується продукція захисних протеогліканів і колагенолітичних ферментів, що регулюють утворення ММ, послаблюються фагоцитарні властивості мезангіоцитів, що веде до перевантаження мезангіума макромолекулами. У тканині нирок окиснені ліпопротеїди виявлені у мезангіумі не тільки при нефритах, але і при «незапальних нефропатіях». У культурі мезангіальних клітин окиснені ліпопротеїди індукують експресію особливих «скавенджер»-рецепторів (відрізняються від рецепторів до нативних ЛПНЩ), а також викликають вироблення цитокінів (IL-6, TNF- α , TGF- β), які стимулюють їх проліферацію. Таким чином, ліпопротеїди при наявності ниркової патології, стимулюючи підвищення рівня цитокінів, сприяють подальшому пошкодженню клубочків [2].

При надмірному накопиченні великих ліпідних включень клітина набуває вигляду «пінистої». Інтерстиційні пінисті клітини (як і депозити апопротеїнів) є маркерами ліпоїдозу ниркової тканини. Вони утворюються шляхом захоплення ліпідів, які фільтруються з крові, епітеліальними клітинами каналців із проникненням останніх у інтерстицій, де вони поглинаються гістіоцитами. Ліпопротеїди, які відклалися у базальній мембрані клітин, зв'язують негативно заряджені глікозаміноглікани та нейтралізують негативний заряд мембрани, підвищуючи її проникність для білків.

Зв'язування мезангіальними клітинами глікозилізованих ЛПНЩ пояснює роль ліпідогенних процесів у патогенезі діабетичної нефропатії. Внаслідок уповільненого метаболізму глікозилізовані ЛПНЩ особливо схильні до окиснення, що у поєднанні з активацією процесів перекисного окиснення ліпідів при гіперглікемії створює умови для утворення окиснених ЛПНЩ.

В експерименті гіперхолестеринемія призводить не тільки до розвитку протеїнурії, уремії та гломерулосклерозу, але також до збільшення внутрішньоклубочкового тиску. Передбачається, що оклюзія каплярів клубочків ліпідними депозитами і, можливо, пінистими клітинами зменшує клубочкову фільтрацію, що, з одного боку, призводить до підвищення системного артеріального тиску, з іншого – підвищує внутрішньоклубочковий тиск в інтактних нефронах і, таким чином, сприяє гломерулосклерозу.

У хворих із різними нефропатіями ГЛ прискорює прогресування ниркової недостатності. Причому швидкість прогресування залежить від рівня загального ХС, тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), аполіпопротеїну В і ЛПВЩ сироватки. Роль ліпідів у прогресуванні нефропатії підтверджена в експериментальних дослідженнях, які показали, що антигіперліпідемічні впливи – гіпохолестеринова дієта, а також різні антигіперліпідемічні медикаментозні середники (фібрати, пробукол, статини) – уповільнюють втрату функції нирок і попереджають роз-

виток гломерулосклерозу. Цей ефект антигіперліпідемічних препаратів викликаний зменшенням відкладення ліпідів у тканині нирок із подальшим зменшенням проліферації МК і накопичення ММ. Крім того, у результаті зниженого рівня циркулюючих ЛПНЩ і ЛПДНЩ зменшується вміст їх окиснених форм, менше утворюється пінистих клітин, зменшується вивільнення факторів росту [2].

Література

1. Какауридзе Н.Г. Морфофункциональные показатели гистогематического барьера при экспериментальной гиперхолестеринемии / Н.Г. Какауридзе // Лікарська справа. – 2001. – №2. – С. 103-106.
2. Колина И.Б. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек / И.Б. Колина, Е.В. Ставровская, Е.М. Шилов // Терапевтический архив. – 2004. – №9. – С. 75-78.
3. Неверов Н.И. Гиперлипидемия и гломерулосклероз при нефропатиях: клинико-морфологические сопоставления / Н.И. Неверов, А.А. Иванов // Терапевтический архив. – 1994. – №7. – С. 73-76.
4. Diamond J.R. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis / J.R. Diamond, M.J. Kamovsky // Kidney Int. – 1988. – Vol. 33. – P. 917-924.
5. Effects of low-density lipoproteins in mesangial growth and viability in vitro / D.C. Wheeler, J.W. Persaud, R. Fernando [et al.] // Nephrol. Dialysis. Transplant. – 1990. – Vol. 5. – P. 185-191.
6. Factors controlling the proliferative rate, final cell density, and life span of bovine vascular smooth muscle cells culture / D. Gospodarowicz, K. Hirabayashi, L. Giguere [et al.] // J. Cell Biol. – 1981. – Vol. 89. – P. 566-578.
7. Henriksen T. Injury to cultured endothelial cells induced by low density lipoproteins / T. Henriksen, S.A. Evensen, B. Carlander // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1979. – Vol. 39. – P. 369-375.
8. Interaction of LDL and modified LDL with mesangial cells and matrix / S. Gupta, V. Rifci, S. Crowley [et al.] // Ibid. – 1992. – Vol. 41. – P. 1161-1169.
9. Keane W.F. Hyperlipidemia and progression of renal disease / W.F. Keane, B.L. Kasiske, H.P. O'Donnell // Amer. J. Clin. Nutr. – 1988. – Vol. 47. – P. 157-160.
10. Preferential bindings of oxidized LDL to rat glomeruli in vivo and cultures mesangial cells in vitro / G. Goritsidis, V. Rifci, S. Gupta [et al.] // Ibid. – 1990. – Vol. 39. – P. 858-866.
11. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update / R. Ross // New Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 314. – P. 488-500.

Багрий Н.Н.

Патоморфология почек при гиперлипидемии и гиперхолестеринемии

Резюме. В статье приведены данные о структурных изменениях почек при нарушении липидного обмена – гиперлипидемии и гиперхолестеринемии. Данные метаболические нарушения ухудшают прогноз почечных больных, ускоряя гломерулосклероз, атерогенез, а также темпы прогрессирования почечной недостаточности.

Ключевые слова: гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, нефропатия, гломерулосклероз.

Bagriy M.M.

The Pathomorphology of Kidneys in Hyperlipidemia and Hypercholesterolemia

Summary. The article presents data on structural changes of kidneys in violation of lipid metabolism – hyperlipidemia and hypercholesterolemia. These metabolic abnormalities worsen prognosis of patients with renal diseases by accelerating glomerulosclerosis, atherogenesis and the rate of progression of renal failure.

Key words: hyperlipidemia, hypercholesterolemia, nephropathy, glomerulosclerosis.

Надійшла 21.01.2013 року.