

С.В. Зяблицев, П.А. Чернобривцев, В.В. Новосельская

Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе структурных изменений почек при гломерулонефрите

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Центральная научно-исследовательская лаборатория

Ключевые слова: гломерулонефрит • патогенез • морфология • эндотелий

Исследование проведено с целью установить патогенетическую роль нарушений эндотелиальной функции (ЭФ) при гломерулонефрите (ГН), ее взаимосвязь с тяжестью морфологических признаков заболевания в эксперименте и клинике, патоморфоз и динамику отдельных составляющих ЭФ под влиянием патогенетической терапии.

В экспериментальной части работы изучили содержание маркеров ЭФ: оксида азота (NO), эндотелина-1 (ET-1), цГМФ и интерлейкинов IL1 β , IL6, TNF α в крови и структуру почек крыс до- и после моделирования ГН, который вызывали путем трехкратного введения животным адьюванта Фрейнда в сочетании с ионизирующим облучением, а также после лечения ГН с использованием глюкокортикоидов, цитостатиков и стимулятора синтеза NO – эналаприлата.

В клинической части работы под наблюдением находились больные с мезангиальными ГН, у которых в крови исследовали показатели ЭФ, интерлейкины, простагландин (Pgl2) и тромбоксан (TxA2). Всем больным была выполнена пункционная нефробиопсия. Кроме морфологического изучения биопсийного материала с последующим расчетом средних показателей поврежденных отдельных почечных структур выполняли иммунофлюоресцентное исследование тканей почек для определения иммуноглобулиновых депозитов.

Установили, что моделирование ГН вызывало выраженные изменения показателей ЭФ и содержания в крови интерлейкинов в виде увеличения синтеза NO, ET-1, IL1 β , IL6 и TNF α на фоне снижения продукции цГМФ. Показатели коррелировали между собой, зависели от степени тяжести поражения почечных структур и проведенной патогенетической терапии. Проплиферация эндотелиальных клеток капилляров клубочков и артериол взаимосвязана с эндотелиальной дисфункцией, определяла продукцию NO и зависела от активности ET-1 и IL6, при чем провоспалительная гиперцитокинемия играла ведущую роль в формировании повреждений ЭФ. Степень изменений в эндотелиоцитах определяла тяжесть воспалительных и склеротических процессов в клубочках, канальцах и строме почек, зависела от выраженности пролиферации мезангиоцитов, увеличения мезангиального матрикса, склероза клубочков и стромы, поврежденных эпителиоцитов капсулы Шумлянско-Боумана и канальцев.

У больных с мезангиальными ГН тяжесть поражения почечных структур зависела от наличия нефротического

синдрома, уровней артериального давления, периферического сосудистого сопротивления и стадии заболевания, взаимосвязана с отложением в клубочках, мезангиуме и строме иммуноглобулинов классов А, М и G, которые принимали участие в гломерулярных и стромальных повреждениях. Проплиферативные изменения эндотелия капилляров клубочков выявлены у 27 % больных, отложения под ним иммуноглобулинов – у 41 %, пролиферация эндотелиоцитов артериол – у 31 %. Вид повреждения эндотелия зависел от морфологической формы заболевания, был взаимосвязан с функцией почек, тяжестью поражения отдельных почечных структур и определял степень пролиферации мезангиальных клеток, увеличения мезангиального матрикса, склеротических изменений клубочков, сосудов и стромы. При чем развитие пролиферации эндотелиоцитов было обусловлено их иммунокомплексным повреждением.

Изменения показателей NO, ET-1, провоспалительных цитокинов, Pgl2, TxA2 и цГМФ в крови больных свидетельствовали о развитии дисфункции эндотелия. Установлена зависимость нарушений ЭФ от морфологической формы заболевания, наличия и выраженности тубулоинтерстициального компонента почечной патологии и нефротического синдрома и взаимосвязь ЭФ с уровнем артериального давления и периферического сосудистого сопротивления. При этом параметры ET-1 и IL1 β оказывали патогенетическое влияние на степень поражения клубочков, канальцев и стромы почек.

В результате математического анализа были разработаны лабораторные критерии, которые могут быть использованы для прогноза течения мезангиальных ГН. При этом уровень в крови ET-1 > 7 пг/мл отображал тяжесть поражения клубочков и канальцев, а уровень IL1 β > 80 пг/мл – стромы почек. Концентрация в крови ET-1 > 10 пг/мл указывала на выраженную пролиферацию эндотелиоцитов гломерулярных капилляров, а уровень TxA2 < 7 нг/мл – эндотелиальных клеток артериол.

Таким образом, на основании изучения характера морфологических изменений почек у животных с моделью ГН и у больных с мезангиальными ГН обнаружена пролиферация эндотелиоцитов гломерулярных капилляров и артериол, степень тяжести которой определяла характер и выраженность воспалительно-склеротических и иммунокомплексных повреждений в клубочках, канальцах и строме почки. В результате исследования установлена их взаимосвязь с состоянием ЭФ, определена динамика ее показателей и особенности структурных изменений в почках под влиянием патогенетической терапии.