

О. В. Хмара¹, О. О. Дядик², Н. Ф. Ярова², Ю. Є. Лях², В. Г. Гур'янов²

Клініко-морфологічні зіставлення у хворих на мезангіокапілярний гломерулонефрит І типу та дифузний вовчаковий гломерулонефрит

¹Центральна міська клінічна лікарня №1, м. Донецьк,

²Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Ключові слова: мезангіокапілярний гломерулонефрит І типу, дифузний вовчаковий гломерулонефрит, кореляційний аналіз.

Протягом порівняльного аналізу клінічних даних (рівні гематурії, протеїнурії, креатиніну та сечовини крові, систолічний і діастолічний артеріальний тиск) у хворих на мезангіокапілярний гломерулонефрит І типу і дифузний вовчаковий гломерулонефрит визначили статистично значущі відмінності між рівнями діастолічного артеріального тиску, креатиніну, котрі були вищими у хворих на мезангіокапілярний гломерулонефрит І типу, та між рівнями гематурії, що були вищими у пацієнтів із дифузним вовчаковим гломерулонефритом. Встановили клініко-морфологічні кореляційні зв'язки при дифузному вовчаковому гломерулонефриті та мезангіокапілярному гломерулонефриті І типу. У хворих на дифузний вовчаковий гломерулонефрит виявили кореляційний зв'язок між рівнями креатиніну крові та наявністю субепітеліально розташованих депозитів IgG у клубочках, субепітеліальних депозитів IgA у стромі, між рівнями сечовини крові та наявністю «піннистих» клітин, депозитів IgG у стромі, наявністю субендотеліальних депозитів IgG у клубочках, із субатрофією епітелію каналців і субендотеліальними депозитами IgA у клубочках, із наявністю депозитів IgM у вогнищах некрозів у клубочках. У хворих на мезангіокапілярний гломерулонефрит виявили кореляційний зв'язок між рівнями креатиніну крові та наявністю білкових мас і циліндрів у просвіті каналців, клітинною інфільтрацією у стромі та її ступенем, між рівнями сечовини крові та наявністю клітинних півмісяців, із наявністю депозитів IgG і депозитів IgM у стромі, субендотеліальних депозитів IgM у клубочках.

Клинико-морфологические сопоставления у больных с мезангиокапиллярным гломерулонефритом I типа и диффузным волчаночным гломерулонефритом

Е. В. Хмара, Е. А. Дядык, Н. Ф. Яровая, Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов

При сравнительном анализе клинических данных (уровни гематурии, протеинурии, креатинина и мочевины крови, систолическое и диастолическое артериальное давление) у больных с мезангиокапиллярным гломерулонефритом I типа и диффузным волчаночным гломерулонефритом определили статистически значимые отличия между уровнями диастолического артериального давления, креатинина, которые были выше у пациентов с мезангиокапиллярным гломерулонефритом I типа, и между уровнями гематурии, которые были выше у пациентов с диффузным волчаночным гломерулонефритом. Обнаружили клинико-морфологические корреляционные связи при этих патологиях. У пациентов с диффузным волчаночным гломерулонефритом определили корреляционную связь между уровнями креатина крови и наличие субэпителиально расположенных IgG в клубочках, субэпителиальные депозиты IgA в строме, между уровнями мочевины крови и наличием «пенистых» клеток, депозитов IgG в строме, наличие субэндотелиальных депозитов IgG клубочках, с субатрофией эпителия каналцев и с субэндотелиальными депозитами IgA клубочках, с наличием депозитов IgM в очагах некрозов в клубочках. У пациентов с мезангиокапиллярным гломерулонефритом имела место корреляционная связь между уровнями креатинина крови и наличие белковых масс и цилиндров в просвете каналцев, клеточной инфильтрацией в строме и ее степенью выраженности, между уровнями мочевины крови и наличием клеточных полулуний, с наличием депозитов IgG и депозитов IgM в строме, субэндотелиальных депозитов IgM в клубочках.

Ключевые слова: мезангиокапиллярный гломерулонефрит I типа, диффузный волчаночный гломерулонефрит, корреляционный анализ.

Патология. – 2013. – №3 (29). – С. 43–46

Clinico-morphological comparison of the mesangiocapillary glomerulonephritis type I and diffuse lupus glomerulonephritis

O. V. Khmara, O. O. Dyadyk, N. F. Yarovaya, Yu. E. Lyakh, V. G. Gurianov

During our study 39 biopates of patients with DLGN and 43 biopsies of patients with MCGN type I were analyzed. Statistically significant differences were identified among the patients with MCGN type I and DLGN between the following clinical data: level of hematuria, proteinuria, creatinine, urea, systolic and diastolic blood pressure. Among the patients with MCGN type I the level of diastolic blood pressure and creatinine were higher; whereas the severity of hematuria was higher among the patients with DLGN. In addition, clinic-morphological correlations were identified in the course of these diseases. Correlation between morphological changes and urea and creatinine level was identified among the most important ones. For the patients with DLGN correlation between creatinine level in blood and presence of subepithelially located IgG deposits in glomeruli, as well as subepithelially located IgA deposits in stroma was identified; between urea level in blood and presence of «foam» cells, IgG deposits in stroma, presence of subendothelial IgG deposits in glomeruli, subatrophy of tubular epithelium and subendothelial IgA deposits in glomeruli, presence of IgM deposits at the necrotic sites of glomeruli. Among the patients with MCGN correlation between the level of creatinine and the presence of protein masses, presence and level of cell infiltration in stroma, levels of urea in blood and cellular crescents, presence of IgG and IgM in stroma, subendothelial deposits of IgM in glomeruli was identified.

Key words: mesangiocapillary glomerulonephritis type I, diffuse lupus glomerulonephritis, correlation analysis.

Pathologia. 2013; №3 (29): 43–46

Гломерулонефрит (ГН) – двобічне імуноопосередковане ураження нирок із первинним залученням у патологічний процес клубочкової системи і подальшим ураження каналців і стромі. Вивчення особливостей перебігу та діагностики цієї патології є дуже актуальною проблемою, оскільки тяжко хворіють і стають інвалідами із цієї причини переважно люди молодого віку. Для їхнього лікування потрібні дорогі й не завжди доступні позаниркові методи очищення крові та навіть і трансплантація нирки [1–4].

В основі морфологічного розподілу різних форм ГН – гістологічні зміни клубочкових структур. Під егідою ВООЗ розроблено сучасну класифікацію ГН, що ґрунтується на гістологічних змінах у клубочках і частково – на особливостях імуногенезу хвороби [3–5,7].

Вивчали такі тяжкі ураження нирок, як мезангіокапілярний (мембранопроліферативний) гломерулонефрит І типу (МКГН) та одну із форм ГН хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), який дуже часто маніфестує та призводить до численних ускладнень, – дифузний вовчаківий ГН (ДВГН). Ці дві форми гломерулонефритів мають доволі схожі морфологічні прояви, особливо на початку хвороби, та в більшості випадків диференціальна діагностика потребує значних зусиль і високої кваліфікації лікаря-патоморфолога [4–7].

Важливо пам'ятати, що морфолог під час встановлення діагнозу не може не враховувати клінічні прояви і клініко-лабораторні показники, котрі визначаються у хворого і є складовою частиною його діагнозу.

Мета роботи

Визначення наявності кореляційного зв'язку між особливостями клінічного перебігу хвороби та морфологічними змінами при МКГН І типу та ДВГН на підставі комплексного морфологічного дослідження ниркових біоптатів із використанням сучасних статистичних методів дослідження.

Матеріали і методи дослідження

Вивчили 39 ниркових біоптатів хворих на ДВГН та 43 біоптати хворих на МКГН І типу. Розподіл за статтю у цих групах пацієнтів: ДВГН – 32 (82,1±6,1%) жінки та 7 (17,9±6,1%) чоловіків; МКГН І типу – 27 (62,8±7,4%) жінок і 16 (27,2±7,4%) чоловіків. Середній вік хворих на ДВГН становив 33±0,2 року, пацієнтів із МКГН І типу – 37,8±2,2 року. Отже, ці форми ГН визначали в осіб молодого працездатного віку.

Для виявлення клініко-морфологічних зв'язків опрацювали такі найважливіші клінічні показники, як рівні протеїнурії, гематурії, креатин і сечовина крові, систолічний і діастолічний артеріальний тиск. Ці показники вивчали у зіставленні з такими морфологічними даними, як зміни в гломерулярному, тубулярному апараті нирок, брали до уваги інтерстиційні та судинні зміни, використали результати імуногістохімічного дослідження (ІГХД).

Під час роботи з біопсійним матеріалом гістологічні зрізи завтовшки 3–4 мікрони забарвлювали гематоксином та еозином, ставили PAS-реакцію, виконували імпрегнацію зрізів сріблом за Джонсом-Моурі та за ме-

тодом РТАН. Разом із названими методами дослідження виконували ІГХД за допомогою поліклональних антитіл до IgA, IgG, IgM усім хворим, фракцій комплементу C1q, C3 – 27 хворим на МКГН І типу, 18 пацієнтам із ДВГН; фенотип клітинних інфільтратів вивчали за допомогою моноклональних антитіл до CD68, CD3, CD20, CD45 – у 18 хворих на МКГН І типу і 14 пацієнтів із ДВГН. Стан екстрацелюлярного матриксу, ступінь і поширення інтерстиційного фіброзу вивчали за допомогою моноклональних антитіл до альфа-гладком'язового актину, віментину, десміну – у 18 хворих на МКГН І типу і 13 пацієнтів із ДВГН; дослідили стан епітелію каналців за допомогою поліклональних антитіл до цитокератинів (AE1/AE3 та CK18) – у 13 хворих на МКГН І типу і 18 пацієнтів із ДВГН.

Роботу виконали відповідно до плану науково-дослідної роботи Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, вона є фрагментом теми «Вивчити можливості прогнозування перебігу та ефективності різних режимів патогенетичної та симптоматичної терапії у хворих із нефропатіями різного генезу на тлі поглибленої структурно-функціональної оцінки нирок, серцево-судинної системи та нейрогуморальних механізмів їх регуляції» (шифр УН 10.02.02, № державної реєстрації 0709U008723).

Результати та їх обговорення

У всіх спостереженнях як при МКГН І типу, так і при ДВГН передусім аналізували стан гломерулярного апарату, оцінювали наявність і виразність проліферації мезангіальних (МК), ендотеліальних клітин (ЕК), вивчали мезангіальний матрикс, ураження гломерулярної базальної мембрани, наявність екстракапілярного компонента і його розповсюдженість. Серед гломерулярних змін розрізняли «активні» та «хронічні». «Активними» змінами клубочків є клітинна проліферація, наявність поліморфно-ядерних лейкоцитів у капілярних петлях, каріорексис, гематоксилінові тільця, гіалінові тромби, «дротяні» петлі, наявність фібриноїдного некрозу, екстракапілярний компонент у вигляді мінімальної проліферації епітелію капсули Боумена та ексудату (фібрину) в її просвіті, клітинних півмісяців. «Хронічні» гломерулярні зміни: гломерулосклероз (сегментарний, мезангіальний, глобальний), фіброклітинні й фіброзні півмісяці, збільшення мезангіального матриксу, синехії (зрощення периферійних капілярів клубочка епітелієм капсули Боумена).

Під час оцінювання біопсійного матеріалу велику увагу приділяли стану тубуло-інтерстиційного компонента (ТІК), при цьому враховували «активні» та «хронічні» тубуло-інтерстиційні зміни. «Активними» є дистрофічні зміни епітелію каналців, некроз клітин, гіалінові циліндри та білкові маси у просвіті каналців, набряк стромі, наявність і склад клітинних інфільтратів у стромі та стінці судин, «хронічними» – субатрофія та атрофія каналців, потовщення та розшарування тубулярної базальної мембрани, інтерстиційний фіброз, наявність «пінистих» клітин, лімфоцитарні інфільтрати, склероз

(гіаліноз) судин. Згідно з візуально-аналоговою шкалою оцінювали «активні» та «хронічні» зміни залежно від наявності, ступеня та поширення (від 0 до 3 балів).

Усі зазначені морфологічні зміни враховували під час клініко-морфологічного зіставлення у хворих на МКГН І типу та ДВГН (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні дані хворих на МКГН І типу та ДВГН

Показник	Хворі на ДВГН (n=39), $\bar{X} \pm m$	Хворі на МКГН І типу (n=43), $\bar{X} \pm m$	Рівень значущості відмінностей
Протеїнурія, г/л	1,59±0,33	2,05±0,45	0,27
Гематурія, кількість клітин у полі зору	13,05±1,65	7,19±1,18	0,01*
Креатинін, ммоль/л	0,09±0,01	0,43±0,18	0,04*
Сечовина, ммоль/л	7,14±0,48	6,42±0,42	0,19
Артеріальний тиск систолічний, мм рт. ст.	134,6±3,0	134,5±2,7	0,87
Артеріальний тиск діастолічний, мм рт. ст.	83,5±1,4	89,3±1,7	0,01*

Примітка: * – різниця між групами статистично значуща, $p < 0,05$.

Згідно з наведеними даними статистично значущої різниці між рівнями середніх показників протеїнурії ($p=0,27$), сечовини крові ($p=0,19$) та систолічного тиску ($p=0,87$) у пацієнтів двох груп не має. Середнє значення рівнів гематурії у групі хворих на ДВГН (13,05±1,65 клітин у п/з) було статистично значуще ($p=0,01$) вищим, ніж у пацієнтів із МКГН (7,19±1,18 клітин у п/з); середнє значення рівнів креатиніну крові у хворих на МКГН І типу (0,43±0,18 ммоль/л) було статистично значуще ($p=0,04$) вищим, ніж у пацієнтів із ДВГН (0,09±0,01 ммоль/л). Крім того, виявили статистично значущі відмінності рівнів ($p=0,01$) діастолічного артеріального тиску, що були вищі у хворих на МКГН І типу (89,3±1,7 мм рт. ст.), ніж у пацієнтів із ДВГН (83,5±1,4 мм рт. ст.).

Для встановлення зв'язку між клінічними й імуноморфологічними показниками у хворих на МКГН І типу та ДВГН використали методи кореляційного аналізу (показник рангової кореляції Спірмена). Під час аналізу у хворих на ДВГН виявили негативний кореляційний зв'язок середнього ступеня вираженості між рівнями протеїнурії та наявністю фіброзних півмісяців ($\rho=-0,336$, статистично значуще відрізняється від 0, $p < 0,05$), позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня між рівнями протеїнурії та поширенням, виразністю дистрофічних ($\rho=+0,402$, $p < 0,05$) та атрофічних ($\rho=+0,362$, $p < 0,05$) змін канальцевого епітелію, наявністю некротичних змін у тубулярному епітелії ($\rho=+0,406$, $p < 0,05$), а також депонуванням IgM у вогнищах некрозів у клубочках ($\rho=+0,446$, $p < 0,05$). Позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня визначили між рівнями гематурії та ступенем клітинної проліферації мезангіальних клітин ($\rho=+0,357$, $p < 0,05$), негативний кореляційний зв'язок середнього ступеня – із поширенням гломерулосклерозу ($\rho=-0,548$, $p < 0,05$) й інтенсивністю атрофічних змін епітелію канальців

($\rho=-0,332$, $p < 0,05$). Виявили позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня між рівнями креатиніну крові та наявністю субепітеліально розташованих депозитів IgG у клубочках ($\rho=+0,34$, $p < 0,05$) і наявністю субепітеліальних депозитів IgA у стромі ($\rho=+0,446$, $p < 0,05$). Позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня встановили також між рівнями сечовини крові та наявністю «пінистих» клітин ($\rho=+0,427$, $p < 0,05$), депозитів IgG ($\rho=+0,345$, $p < 0,05$) у стромі, наявністю субендотеліальних депозитів IgG клубочках ($\rho=+0,454$, $p < 0,05$), позитивний кореляційний зв'язок високого ступеня – із субатрофією епітелію канальців ($\rho=+0,577$, $p > 0,5$), негативний кореляційний зв'язок середнього ступеня – із субендотеліальними депозитами IgA клубочках ($\rho=-0,44$, $p < 0,05$), негативний кореляційний зв'язок високого ступеня – із наявністю депозитів IgM у вогнищах некрозів у клубочках ($\rho=-0,554$, $p > 0,5$). Виявили позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня між рівнями систолічного артеріального тиску та вираженістю дистрофічних змін ($\rho=+0,415$, $p < 0,05$) і ступенем атрофії епітелію канальців ($\rho=+0,341$, $p < 0,05$). Позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня – між рівнями діастолічного артеріального тиску та наявністю фібриноїдного некрозу ($\rho=+0,491$, $p < 0,05$), «дротяних петель» ($\rho=+0,318$, $p < 0,05$), вираженістю дистрофічних змін в епітелії канальців ($\rho=+0,369$, $p < 0,05$), інтерстиційним фіброзом ($\rho=+0,409$, $p < 0,05$), негативний кореляційний зв'язок середнього ступеня – із наявністю субендотеліальних депозитів IgA клубочках ($\rho=-0,44$, $p < 0,05$), із субендотеліально розташованими депозитами IgG у клубочках ($\rho=-0,341$, $p < 0,05$) і наявністю мезангіальних депозитів IgG у клубочках ($\rho=-0,322$, $p < 0,05$).

Аналізуючи клінічні та морфологічні дані хворих на МКГН, виявили негативний кореляційний зв'язок між рівнями протеїнурії та наявністю інтерстиційного фіброзу ($\rho=-0,327$, $p < 0,05$), позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня – між рівнями гематурії та потовщенням периферійних капілярних петель ($\rho=+0,307$, $p < 0,05$), потовщенням базальної мембрани капсули Боумена ($\rho=+0,457$, $p < 0,05$) та наявністю депозитів IgG у стінках судин ($\rho=+0,309$, $p < 0,05$). Крім того, мав місце позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня між рівнями креатиніну крові та наявністю білкових мас і циліндрів у просвіті канальців ($\rho=+0,323$, $p < 0,05$), клітинною інфільтрацією у стромі ($\rho=+0,406$, $p < 0,05$) та її ступенем ($\rho=+0,301$, $p < 0,05$). Встановили позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня між рівнями сечовини крові та наявністю клітинних півмісяців ($\rho=+0,301$, $p < 0,05$), негативний кореляційний зв'язок середнього ступеня – із наявністю депозитів IgG ($\rho=-0,39$, $p < 0,05$) і IgM ($\rho=-0,34$, $p < 0,05$) у стромі, субендотеліальних депозитів IgM у клубочках ($\rho=-0,306$, $p < 0,05$). Негативний кореляційний зв'язок середнього ступеня виявили між рівнем систолічного артеріального тиску й експресією фракції комплементу C1q ($\rho=-0,416$, $p < 0,05$), а також між рівнем діастолічного артеріального тиску й експресією C1q ($\rho=-0,442$, $p < 0,05$).

Протягом аналізу не виявили кореляційних зв'язків між відзначеними клінічними даними й експресією моноклональних антитіл до CD68, CD3, CD20, моноклональних антитіл до альфа-гладком'язового актину, віментину, десміну та поліклональних антитіл до цитокератинів (AE1/AE3 і CK18).

Висновки

1. Результати порівняльного аналізу певних клінічних проявів і лабораторних параметрів з імуноморфологічними даними у хворих на МКГН I типу та ДВГН засвідчують, що існують статистично значущі відмінності деяких клініко-лабораторних показників, що підтверджено з використанням статистичних методів дослідження.

2. До значущих відмінностей клініко-лабораторних показників при МКГН I типу і ДВГН належать рівні діастолічного артеріального тиску й креатиніну, котрі були вищими ($p < 0,05$) у хворих на МКГН I типу, та рівні гематурії, що є статистично значуще ($p < 0,05$) вищими при ДВГН.

3. Встановили певні кореляційні зв'язки між клінічними й імуноморфологічними показниками у хворих на МКГН I типу та ДВГН.

4. У хворих на ДВГН визначили кореляційний зв'язок між рівнями креатиніну крові та наявністю субепітеліально розташованих депозитів IgG у клубочках, субепітеліальних депозитів IgA у стромі, між рівнями сечовини крові та наявністю «пінистих» клітин, депозитів IgG у стромі, наявністю субендотеліальних депозитів IgG у клубочках, із субатрофією епітелію каналців і субендотеліальними депозитами IgA у клубочках, з наявністю депозитів IgM у вогнищах некротів у клубочках.

5. У хворих на МКГН мав місце кореляційний зв'язок між рівнями креатиніну крові та наявністю білкових мас і циліндрів у просвіті каналців, клітинною інфільтрацією у стромі та її ступенем, між рівнями сечовини крові та наявністю клітинних півмісяців, із наявністю депозитів IgG й IgM у стромі, а також субендотеліальних депозитів IgM у клубочках.

Перспективним є подальше упровадження комплексного прижиттєвого морфологічного дослідження ниркових біоптатів хворих на МКГН I типу та ДВГН із встановленням кореляційних зв'язків із клініко-лабораторними параметрами з метою визначення прогноз-позитивних і прогноз-негативних морфологічних показників та урахування їхньої цінності під час призначення патогенетичної терапії, прогнозування перебігу та наслідків цих захворювань.

Список літератури

1. Клінічна нефрологія / [за ред. Л.А. Пирого]. – К., 2004. – 526 с.
2. Місце прижиттєвого морфологічного дослідження нирок сучасній нефрології / О.О. Дядик, О.І. Дядик, І.В. Василенко [та ін.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2010. – Т. 19. – № 1. – С. 93–99.
3. Нефрологія: руководство для врачей / [под ред. И.Е. Тареева]. – М., 2000. – С. 228–231.
4. Руководство по нефрологии / [под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык]. – К.: Четверта хвиля, 2011. – 600 с.
5. Fogo A.B. Diagnostic atlas of renal pathology: a companion to Brenner and Rector's the kidney / A.B. Fogo, M. Kashgarian. – 2nd ed. – 2012. – P. 80–94, 190–212.
6. Striker G. The renal biopsy: Major problem in pathology / G Striker., L.J Striker., D'Agati V. – [3-d ed.]. – Philadelphia; London: W.B. Saunders co., 1997. – 306 p.
7. Walker P.D. Renal biopsy / P.D. Walker // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2009. – Vol. 133. – P. 181–188.

Відомості про авторів:

Хмара О.В., лікар-патологоанатом, Центральна міська клінічна лікарня №1, м. Донецьк, E-mail: khmara_e_v@mail.ru.

Дядик О.О., д. мед. н., професор каф. патоморфології, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Ярова Н.Ф., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб Навчально-наукового інституту післядипломної освіти, каф. внутрішніх хвороб та загальної практики – сімейної медицини, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Лях Ю.Є., д. біол. н., каф. медичної біологічної фізики, медичної інформатики та біостатистики, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Гур'янов В.Г., к. фіз.-мат., доцент каф. медичної біологічної фізики, медичної інформатики та біостатистики, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Надійшла в редакцію 12.12.2013 р.