

УДК 616.13/.14-002:616.61-003.201



СИНЯЧЕНКО О.В., БЕВЗЕНКО Т.Б., СИНЯЧЕНКО П.О., ДЯДЫК Е.А.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИЗНАКОВ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ С ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Резюме. Цель работы: провести сопоставление характера почечной патологии с клиническим течением геморрагического васкулита, оценить взаимосвязь экстраренальных проявлений заболевания с морфологическими признаками гломерулонефрита.

Материал и методы. Под наблюдением находились 144 больных (56 % мужчин и 44 % женщин). У 21 пациента (12 мужчин и 9 женщин) с сохраненной функцией почек и мочевым синдромом выполнено прижизненное морфологическое изучение почечных тканей. Гломерулонефрит диагностирован у 65 % от числа обследованных лиц, хроническая почечная недостаточность I-IV стадии — у 17 %, нефротический синдром — у 8 %. Морфологический класс гломерулонефрита у мужчин оказался большим.

Результаты и обсуждение. По результатам дисперсионного и корреляционного анализа на частоту развития гломерулонефрита оказывают влияние общая степень активности геморрагического васкулита, интегральная тяжесть экстраренальных проявлений заболевания, выраженность кардиальной патологии, причем скорость клубочковой фильтрации зависит от параметров антинейтрофильных цитоплазматических антител, эффективный почечный плазмоток — от уровней IgM и циркулирующих иммунных комплексов, почечное сосудистое сопротивление — от содержания IgG, а от изменений со стороны почек зависят показатели в крови фибриногена, фибронектина, С-реактивного протеина и IgA. От пола больных зависят степень отложений IgA в мезангиуме и интерстиции, частота фибриноидных изменений и лимфогистиоцитарной инфильтрации сосудов, депозитов IgM в эндотелии капилляров, IgA, C3, C1q-фракций комплемента — в канальцах, а от возраста пациентов — тяжесть тубулярного компонента.

Выводы. При геморрагическом васкулите клиничко-морфологический характер поражения почек в виде гломерулонефрита взаимосвязан с экстраренальными проявлениями заболевания, степенью активности болезни и концентрацией в крови иммунных воспалительных белков.

Ключевые слова: васкулит геморрагический, почки, экстраренальные признаки, течение, взаимосвязи.

Введение

Геморрагический васкулит (ГВ) является первичным заболеванием с поражением мелких сосудов, преимущественно IgA-иммунными комплексами [1, 6]. У 2/3 таких больных развивается поражение почек в виде гломерулонефрита (ГН) [7], причем у каждого четвертого пациента — уже в дебюте заболевания [5]. Именно от характера ГН и темпов прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) зависит прогноз у

больных ГВ [2, 4]. В Китае среди больных детей с ХПН на долю ГН при ГВ приходится 9 % случаев, а среди взрослых больных — вдвое больше [3]. За последние два десятилетия увеличивается относительное количество пациентов с шенлайнгеноховским ГН среди лиц, страдающих хрониче-

© Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Синяченко П.О.,
Дядык Е.А., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

ской болезнью почек, а взаимосвязь клинических признаков такого ГН с внепочечными остается неизученной [8]. Целью и задачами данной работы стали сопоставление характера ренальной патологии с клинико-лабораторным течением ГВ и оценка влияния экстраренальных проявлений заболевания на морфологию почек.

Материал и методы

Под наблюдением находились 144 больных ГВ в возрасте от 14 до 65 лет (в среднем $26,0 \pm 0,8$ года). Среди этих пациентов было 56 % мужчин и 44 % женщин. Длительность заболевания составила $9,0 \pm 0,8$ года. Острое течение заболевания имело место в 24 % наблюдений, в остальных — хроническое, 1-я степень активности патологического процесса отмечена в 32 % случаев, 2-я — в 38, 3-я — в 30 %. На предыдущих этапах поражение кожи в виде геморрагической пурпуры имело место у всех без исключения больных. На момент обследования патология кожи диагностирована в 58 % наблюдений, суставов — в 40, сердца — в 24, печени — в 23, нервной системы — в 22, желудочно-кишечного тракта — в 17, скелетных мышц — в 15, поджелудочной железы — в 9, селезенки — в 7 %.

ГН диагностирован у 93 (65 %) больных ГВ в возрасте от 17 до 63 лет (в среднем $25,0 \pm 0,9$ года). Артериальная гипертензия имела место у 23 % от числа обследованных, нефротический синдром — у 8, хроническая почечная недостаточность — у 17 % от общего числа больных и 26 % от числа пациентов с ГН, в том числе 1-й стадии — у 6 %, 2-й — у 8, 3-й и 4-й — по 1 %. Антитела к протеиназе-3 обнаружены в 67 % наблюдений, а к миелопероксидазе — у 2 %, гипериммуноглобулинемия А ($> M + SD$ показателей здоровых) установлена в 85 % случаев. Усредненные параметры артериального давления у обследованных пациентов составили $106,0 \pm 1,7$ мм рт.ст., общего периферического сосудистого сопротивления — $2589,0 \pm 77,7$ дин · с · см⁻⁸, скорости клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта — Голта) — $114,0 \pm 2,5$ мл/мин, эффективного почечного плазмотока — $466,0 \pm 17,8$ мл/мин, соотношения почечного к периферическому сосудистому сопротивлению — $25,0 \pm 1,1$ %.

У 21 пациента с сохраненной функцией почек и без нефротического синдрома выполнена нефробиопсия (использована методика True-Cut с применением высокоскоростного пистолета Biorty-Bard). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, по Ван-Гизону, ставилась PAS-реакция, окраска методом РТАН, импрегнация серебром по Джонсу — Моури. Выполняли иммуногистохимическое исследование при помощи поликлональных антител к IgA, IgG, IgM, фракций компонента C1q, C3 (все фирмы ДАКО, Дания). Микроскопическое исследование проводили на микроскопах Olympus BX40 (Япо-

ния) с цифровой камерой Olympus C3030-ADU, программным обеспечением Olympus DP-Soft. Морфометрическое исследование с подсчетом клеток проводилось в морфологической программе анализа AnalySIS Pro 3.2 (фирма SoftImaging, Германия) на микроскопе Olympus AX70 (Япония) с цифровой видеокамерой Olympus DP50. Интегральный критерий тяжести поражения (Е) почек и экстраренальных признаков болезни высчитывали по формуле $E = (A + 2B + 3C) : (A + B + C + D)$, где А — число случаев в 1 балл, В — число случаев в 2 балла, С — число случаев в 3 балла, D — число случаев с отсутствием признака. Подсчитывали степень пролиферации эндотелия артериол и выраженность депозиции в эндотелиоцитах клубочков почек IgA, IgG, IgM, C3, C1q фракций компонента. 2-й морфологический класс ГН установлен в 48 % наблюдений, 3, 4 и 6-й — в 14 %, 5-й — в 10 %.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения, их стандартные отклонения (SD) и ошибки, коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента, Уилкоксона — Рао, Макнемара — Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с ГН было 58 % мужчин и 42 % женщин. Артериальная гипертензия констатирована соответственно у 33 и 39 % из них, нефротический синдром — в 11 и 13 % наблюдений, ХПН — в 19 и 36 % ($p = 0,059$). Необходимо отметить, что у женщин ХПН оказалась больших стадий, о чем свидетельствует критерий Макнемара — Фишера ($p = 0,036$), хотя средняя скорость клубочковой фильтрации у представителей разных полов мало отличалась между собой, соответственно составляя $115,0 \pm 4,1$ мл/мин и $112,0 \pm 3,1$ мл/мин. Как демонстрируют дисперсионный и корреляционный анализы, интегральная тяжесть поражения почек прямо соотносится с общей степенью активности заболевания (соответственно $p = 0,023$ и $p = 0,022$). На развитие и выраженность ГН мало воздействуют пол и возраст больных, а также возраст в начале патологического процесса. Параметры общего периферического сосудистого сопротивления у мужчин на 14 % выше, чем у женщин ($p = 0,031$).

По данным выполненного ANOVA/MANOVA Уилкоксона — Рао, развитие ГН определяется интегральной тяжестью экстраренальных проявлений ГВ ($p < 0,001$), а, как демонстрирует однофакторный дисперсионный и корреляционный

анализ (табл. 1), тяжесть почечной патологии связана с выраженностью изменений поджелудочной железы и сердца.

Как видно из табл. 2, по данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао, на интегральный характер поражения почек при ГВ (наличие мочевого или нефротического синдрома, почечной недостаточности, артериальной гипертензии, морфологический тип) достоверно влияют уровни в крови общего белка, фибриногена, фибронектина, С-реактивного протеина, IgA и соотношения IgA/ΣIg. Необходимо подчеркнуть, что с показателями фибронектина и С-реактивного протеина существуют прямые корреляционные связи. Если параметры С-реактивного белка у больных с ГН и без нефропатии отличаются между собой достоверно, то поражение почек сопровождается большими на 19 % значениями фибронектина ($p < 0,001$). По результатам ANOVA, на величину скорости клубочковой фильтрации оказывают воздействие концентрации в сыворотке крови IgA и содержание

антител к протеиназе-3. Корреляционный анализ демонстрирует связи эффективного почечного плазмотока с уровнями общего белка в крови, фибриногена, IgM, циркулирующих иммунных комплексов и антител к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), а отношение почечного к периферическому сосудистому сопротивлению — с показателями IgG и антител к кардиолипину.

Тубулярный компонент обнаружен в 91 % наблюдений ГН, интерстициальный — в 86 %. Как показывает дисперсионный анализ, на тяжесть первого из этих компонентов достоверно влияют возраст больных ($p = 0,035$) и общая степень активности ГВ ($p = 0,038$). От возраста пациентов высокодостоверно ($p < 0,001$) зависят интегральные признаки изменений мезангиума, эндотелиоцитов и подоцитов клубочков, стромы и канальцев. ANOVA/MANOVA показывает влияние пола больных на интегральные изменения канальцев почек ($p < 0,001$), а ANOVA — на степень отложения депозитов IgA в мезангиуме ($p = 0,006$) и строме ($p = 0,048$). Частота депозиции IgA в ме-

Таблица 1. Связь поражения почек у больных ГВ с тяжестью экстраренальных проявлений патологического процесса

Поражение	Характер связи			
	Влияние на тяжесть поражения почек		Корреляция с тяжестью поражения почек	
	D	p D	r	p r
Кожи	0,32	0,575	−0,059	0,485
Скелетных мышц	0,08	0,783	−0,027	0,747
Суставов	0,76	0,386	−0,062	0,462
Желудка, кишечника	1,36	0,246	+0,094	0,295
Поджелудочной железы	4,90	0,029	+0,181	0,031
Печени	1,27	0,268	+0,088	0,294
Селезенки	1,11	0,294	+0,086	0,307
Нервной системы	2,86	0,093	+0,137	0,104
Сердца	4,90	0,028	+0,203	0,015

Таблица 2. Связь поражения почек у больных ГВ с показателями белков и антител в крови

Показатели в сыворотке крови	Характер связи			
	Влияние на тяжесть поражения почек		Корреляция с тяжестью поражения почек	
	D	p D	r	p r
Общий белок	11,23	0,001	−0,476	0,085
Альбумины	1,64	0,204	−0,378	0,183
Фибриноген	5,39	0,023	+0,187	0,523
Фибронектин	12,68	0,002	+0,546	0,042
С-реактивный протеин	12,59	0,001	+0,863	< 0,001
IgA	8,06	0,006	+0,346	0,225
IgG	0,13	0,719	−0,055	0,853
IgM	1,32	0,255	−0,207	0,478
IgA/ΣIg	4,15	0,046	−0,381	0,179
Циркулирующие иммунные комплексы	3,44	0,069	+0,173	0,554
Ревматоидный фактор	1,01	0,319	−0,027	0,927
Антитела к протеиназе-3	0,01	0,962	+0,228	0,433
Антитела к нативной ДНК	0,97	0,334	−0,175	0,549
Антитела к кардиолипину	2,36	0,137	+0,439	0,117

зангиуме, эндотелиоцитах, интерстиции и в эпителии канальцев соответственно составляет 95, 95, 100 и 62 %, IgG — 91, 86, 95 и 57 %, IgM — 81, 67, 95 и 48 %, C3-фракции комплемента — 38, 29, 67 и 43 %, C1q-фракции комплемента — 43, 24, 71 и 38 %. Лимфогистиоцитарная инфильтрация в сосудах почек имела место у 62 % от числа больных ГН, пролиферация эндотелия — у 57 %, фибриноидные изменения и фибриноидный некроз сосудов и периваскулярный склероз — у 48 %, гиалиноз сосудов — у 43, эластофиброз — у 33, плазматическое пропитывание — у 14 %.

Экстраренальные проявления ГВ не влияют на параметры общей протеинурии, β_2 -микроглобулинурии, мочевины и урикурии. В свою очередь, уровень в моче белков и небелковых азотистых продуктов не зависит от наличия и тяжести изменений желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и селезенки. Показатели в моче фибронектина тесно связаны с поражением кожи ($p = 0,036$) и нервной системы ($p = 0,048$), креатинина — с мышечным ($p = 0,003$), суставным ($p = 0,031$), печеночным ($p < 0,001$) и кардиальным ($p < 0,001$) синдромами, нитритов — с изменениями со стороны сердца ($p = 0,035$). Степень эритроцитурии зависит от выраженности кардиопатии ($p = 0,006$) и кожной пурпуры ($p = 0,042$). Кроме того, поражение сердца оказывает воздействие на параметры вязкости ($p = 0,039$), упругости ($p = 0,027$), релаксации ($p = 0,001$) и поверхностного натяжения ($p < 0,001$) мочи, а скелетных мышц — на модуль вязкоэластичности этой биологической жидкости ($p = 0,014$).

Как показывает однофакторный дисперсионный анализ, на интегральный критерий тяжести поражения клубочков почек влияют развитие у больных ГВ артрита ($p = 0,017$) и кардиопатии ($p < 0,001$), а выраженность тубулярных изменений прямо зависит от распространенности кожного синдрома ($p = 0,035$). Высокие параметры интегрального критерия поражения сердца (с учетом нарушений возбудимости миокарда, электрической проводимости, клапанного аппарата, камер сердца и диастолической дисфункции левого желудочка) влияют на степень депозиции IgA и IgG в мезангиуме клубочков ($p = 0,001$) и в эндотелиоцитах капилляров ($p = 0,018$ и $p < 0,001$). Кроме того, от суставного синдрома зависят отложения в мезангиуме C1q фракции комплемента ($p = 0,033$), а в интерстиции — C3 фракции комплемента ($p = 0,009$). Наличие и выраженность кардиальной патологии влияют на формирование фибриноидных изменений в стенке сосудов ($p = 0,001$), пролиферации эндотелия ($p < 0,001$), гиалиноза ($p = 0,002$), эластофиброза ($p = 0,009$), лимфогистиоцитарной инфильтрации стенки артериол ($p = 0,030$) и периваскулярного склероза ($p = 0,027$) в интраренальных сосудах. С поражением печени при ГВ связано развитие плаз-

матического пропитывания почечных сосудов ($p < 0,001$).

Выводы

1. ГН развивается у 65 % от числа больных ГВ, причем клинико-морфологический характер поражения почек взаимосвязан с экстраренальными проявлениями заболевания, степенью активности заболевания и концентрацией в крови иммунных воспалительных белков и антител.

2. По результатам дисперсионного и корреляционного анализа, на тяжесть течения ГН и степень поражения почечных структур (клубочков, канальцев, стромы, сосудов) влияют интегральная выраженность экстраренальных проявлений заболевания в целом и выраженность кардиальной патологии в частности, причем скорость клубочковой фильтрации зависит от параметров сыровороточных антител к протеиназе-3, эффективный почечный плазмоток — от уровней в крови IgM и циркулирующих иммунных комплексов, почечное сосудистое сопротивление — от содержания IgG.

3. Изменения со стороны почек оказывают воздействие на показатели в крови фибриногена, фибронектина, С-реактивного протеина и IgA, а также на физико-химические (адсорбционно-реологические) параметры мочи и уровни в ней белков и небелковых азотистых продуктов.

Список литературы

1. Дядык А.И. Системные васкулиты в современной клинической практике / А.И. Дядык, Л.С. Холопов, С.П. Зборовский [и др.]. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2013. — 248 с.
2. Dudley J. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein purpura (HSP) / J. Dudley, G. Smith, A. Llewelyn-Edwards [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2013. — Vol. 98, № 10. — P. 756-763.
3. Guo Y.N. The relationship between children kidney diseases and adult ESRD — an epidemiological investigation of 700 cases / Y.N. Guo, Z. Wang, J. Lu // Ren. Fail. — 2013. — Vol. 35, № 10. — P. 1353-1357.
4. Kawasaki Y. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment / Y. Kawasaki, A. Ono, S. Ohara [et al.] // Fukushima J. Med. Sci. — 2013. — Vol. 59, № 1. — P. 15-26.
5. Lardhi A.A. Henoch-Schönlein purpura in children from the eastern province of Saudi Arabia / A.A. Lardhi // Saudi Med. J. — 2012. — Vol. 33, № 9. — P. 973-978.
6. Moore S. Henoch-Schönlein purpura / S. Moore, A. Bowden, S. Afify // BMJ Case Rep. — 2011. — Vol. 23. — P. 2011-2012.
7. Naija O. Predictive factors of severe Henoch-Schönlein nephritis in children: report of 34 cases / O. Naija, J. Bouzaraa, R. Goucha-Louzir, M.R. Lakhous // Tunis Med. — 2012. — Vol. 90, № 12. — P. 878-881.
8. Yin X.L. Twenty-three-year review of disease patterns from renal biopsies: an experience from a pediatric renal center / X.L. Yin, M.S. Zou, Y. Zhang [et al.] // J. Nephrol. — 2013. — Vol. 26, № 4. — P. 699-707.

Конфликт интересов: гонораров при подготовке материалов к публикации авторы не получали, и иная материальная заинтересованность отсутствовала.

Получено 19.03.14 ■

Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Синяченко П.О., Дядик О.О.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ОЗНАК УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ВАСКУЛІТІ З ЕКСТРАРЕНАЛЬНИМИ ПРОЯВАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

Резюме. Мета роботи: провести зіставлення характеру ниркової патології з клінічним перебігом геморагічного васкуліту, оцінити взаємозв'язки екстраренальних проявів захворювання з морфологічними ознаками гломерулонефриту.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебували 144 хворих (56 % чоловіків та 44 % жінок). У 21 пацієнта (12 чоловіків і 9 жінок) зі збереженою функцією нирок та сечовим синдромом виконано прижиттєве морфологічне дослідження ниркової тканини. Гломерулонефрит діагностований у 65 % від числа обстежених осіб, хронічна ниркова недостатність I–IV стадії — у 17 %, нефротичний синдром — у 8 %. Морфологічний клас гломерулонефриту у чоловіків виявився більшим.

Результати і обговорення. За результатами дисперсійного й кореляційного аналізу, на частоту розвитку гломерулонефриту мають вплив загальний ступінь активності геморагічного васкуліту, інтегральна тяжкість екстраренальних проявів захворювання, вираженість кардіальної патології, причому швидкість клубочкової фільтрації корелює з параметрами антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл, ефективний нирковий плазмоток — з рівнем IgM та циркулюючих імунних комплексів, нирковий судинний опір — зі вмістом IgG, із змінами з боку нирок корелюють показники в крові фібриногену, фібронектину, С-реактивного протеїну і IgA. Від статі хворих залежать ступінь відкладень IgA в мезангіумі та інтерстиції, частота фібриноїдних змін та лімфогістіоцитарної інфільтрації судин, депозитів IgM в ендотелії капілярів, IgA, C3, C1q-фракцій комплементу — в каналцях, а від віку пацієнтів — тяжкість тубулярного компоненту.

Висновки. При геморагічному васкуліті клініко-морфологічний характер ураження нирок у вигляді гломерулонефриту взаємопов'язаний з екстраренальними проявами захворювання, ступенем активності хвороби і концентрацією в крові імунних запальних білків.

Ключові слова: васкуліт геморагічний, нирки, екстраренальні ознаки, перебіг, взаємозв'язки.

Sinyachenko O.V., Bevzenko T.B., Sinyachenko P.O.,
Diadyk Ye.A.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

CLINICOMORPHOLOGICAL COMPARISONS OF RENAL PATHOLOGY SIGNS IN HEMORRHAGIC VASCULITIS WITH EXTRARENAL MANIFESTATIONS OF THE DISEASE

Summary. The aim of the work: to make comparison of the nature of renal pathology and clinical course of hemorrhagic vasculitis, to assess the correlation of extrarenal manifestations of the disease with morphological signs of glomerulonephritis.

Materials and Methods. The study involved 144 patients (56 % men and 44 % women). Morphological study of renal tissues was performed in 21 patients (12 men and 9 women) with preserved renal function and urinary syndrome. Glomerulonephritis was diagnosed in 65 % of examined patients, I–IV degree chronic renal failure — in 17 %, nephrotic syndrome — in 8 %. Morphological class of glomerulonephritis was larger in men.

Results and Discussion. According to the results of variance and correlation analysis, the incidence of glomerulonephritis is affected by the overall level of activity of hemorrhagic vasculitis, integrated severity of extrarenal manifestations of the disease, the severity of cardiac pathology, at that glomerular filtration rate depends on the parameters of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, effective renal plasma flow — on the levels of IgM and circulating immune complexes, renal vascular resistance — on the content of IgG, and fibrinogen, fibronectin, C-reactive protein and IgA levels in the blood depend on the changes in the kidneys. The degree of glomerular IgA deposits in mesangium and interstitium, the incidence of fibrinoid changes and lymphohistiocytic vascular infiltration, deposits of IgM in the capillary endothelium, IgA, C3- and C1q-components of complement in the tubules depend on the gender of patient, and the severity of the tubular component — on the age of the patient.

Conclusions. In hemorrhagic vasculitis, clinicomorphological nature of kidney damage in the form of glomerulonephritis correlates with extrarenal manifestations of the disease, the degree of disease activity and concentration of immune inflammatory proteins in the blood.

Key words: hemorrhagic vasculitis, kidneys, extrarenal symptoms, course, correlations.