© А.Н.Шишкин, Т.Н.Варясина, 1999
УДК 616.423.018:616.61-008

А.Н.Шишкин, Т.Н.Варясина

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ СТЕНКИ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

A.N.Shishkin, T.N.Varyasina

PECULIARITIES OF THE ULTRASTRUCTURE OF THE KIDNEY LYMPH CAPILLARY WALL IN PATIENTS WITH THE NEPHROTIC SYNDROME

Кафедры терапии Санкт-Петербургского государственного университета, нормальной анатомии и морфологический отдел Центральной научно-исследовательской лаборатории Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

РЕФЕРАТ

Выполнено комплексное клинико-морфологическое исследование. Было изучено 30 биоптатов больных с нефротическим синдромом (НС) различной давности и 15 — без НС. В 10 случаях проводили экспериментальное исследование (исследование микрососудов почки у кошек после односторонней субадвентициальной перевязки почечной вены).

Проведенные исследования позволяют сделать предположение о многоэтапности изменений в лимфатических капиллярах почки в условиях нарастания протеинурии и развитии НС. При длительно существующей тяжелой протеинурии нефротического уровня выявлены процессы декомпенсации, ведущие к развитию микроциркуляторных нарушений, изменению нормального метаболизма почечной ткани, усилению склеротических процессов в интерстиции. Полученные данные указывают на синхронность в реагировании звеньев как кровеносного, так и лимфатического русла на микроциркуляторном уровне.

Ключевые слова: нефротический синдром, лимфатические капилляры, микроциркуляция, ультраструктура.

ABSTRACT

A clinico-morphological investigation was performed in 30 bioptates of patients with the nephrotic syndrome (NS) of various etiology and of 15 patients without the NS. In 10 cases an experimental investigation was performed (an investigation of kidney microvessels in cats after a unilateral subadventitial ligation of the renal vein).

A supposition can be made of multi-stage changes (from regeneratory to destructive ones) in the lymph capillaries of the kidney under conditions of increasing proteinuria and developing NS. Irreversible destructive processes of decompensation resulting in microcirculatory disturbances, destruction of the capillary walls, karyopiknosis and cytoplasm coagulation, increasing sclerotic processes in the interstice were found in patients with long-standing severe proteinuria. Microcirculatory disorders may be regarded as one of the mechanisms implicated in the nephropathy progress.

Key words: nephrotic syndrome, lymph capillaries, microcirculation, ultrastructure.

ВВЕДЕНИЕ

Строение лимфатической системы почки связано, главным образом, с реабсорбционной работой канальцев, поэтому лимфатическое русло органа рассматривают как второе звено почечной реабсорбции [2]. Роль лимфатических сосудов почек в транспорте белка в физиологических условиях показана ещё в работах G.Romualdi и соавт. [15].

Многочисленные исследования, выполненные с помощью электронной микроскопии, показали, что динамика структурных перестроек стенки лимфатических капилляров связана с процессом резорбции жидкости и макромолекул белка. В обеспечении этого процесса основная роль принадлежит межклеточным контактам и микропиноцитозным везикулам. Ряд авторов [6, 15] полагают, что именно через открытые межэндотелиальные щели в просвет лимфатических капилляров проникают белки. Однако имеются достаточно убедительные данные, что в физиологических условиях открытые межэндотелиальные соединения для лимфатических капилляров не характерны [8, 10, 14].

Патогенез нефротического синдрома слагается из механизмов, обусловленных основным заболеванием, а также ряда неспецифических процессов, в том числе нарушения лимфотока [5, 13]. Высокая пластичность лимфатических капилляров [2], а также особенности ультра-

структуры эндотелиоцитов позволяют при патологических состояниях до определённого момента поддерживать нормальный метаболизм почечной ткани. При длительном воздействии патологического фактора можно предполагать развитие необратимых структурных изменений микролимфоциркуляторного русла почки. Априорная связь лимфатической системы почек с нарушением белкового обмена изучена мало, вместе с тем, лимфатические капилляры, выполняющие дренажную функцию, являются инициальным звеном лимфатического русла и могут отражать характер патологических процессов в почке [10]. Сказанное обусловило наш интерес к этой проблеме.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были исследованы лимфатические и кровеносные микрососуды в биоптатах почек от 30 пациентов с НС различной этиологии: гломерулонефриты (МПГН — 15, МзПГН — 4, МГН — 2, ОГС — 1, ЛН — 1); вторичный амилоидоз почек — 5; диабетический гломерулосклероз — 2. Кроме того, отдельную группу составили больные без НС, с протеинурией до 1,0 г/сут — 15 человек (МПГН — 2, МзПГН — 12, А — 1). Мужчин было 27, женщин — 18. У 7 больных с НС наблюдали стабильную артериальную гипертензию. Функциональная способность почек была сохранена у всех пациентов. Длительность заболевания у всех больных превышала 3 года. Давность НС колебалась от 1 мес до 7 лет. Кроме того, изучали лимфатические капилляры и лимфангионы почки у кошек в различные сроки после односторонней субадвентициальной перевязки почечной вены.

Всем больным проводили стандартное клинико-лабораторное обследование в нефрологическом стационаре. Биоптаты почек подвергали светооптическому и электронно-микроскопическому исследованию (ЭМ). Для световой микроскопии биоптаты фиксировали в 10% растворе формалина, срезы окрашивали гематоксилином и эозином по ван Гизону, перйодной кислотой по Шиффу. Для электронной микроскопии кусочки почек фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на 0,1М фосфатном буфере с pH 7,4 и последующей дофиксацией в 1% растворе четырёхокиси осмия на том же буфере, дальнейшую обработку проводили по общепринятой методике с заливкой в аралдит. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме LKB-111, контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом. Использовали электронный микроскоп JEM-7A.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования были получены следующие данные. При светооптической микроскопии биоптатов у всех пациентов отмечались разной степени выраженности тубулоинтерстициальные, сосудистые и склеротические изменения. При электронной микроскопии у всех пациентов с НС выявлена деструкция малых отростков подоцитов от признаков их гипертрофии, свидетельствующей об их функциональной гиперреактивности, до их слияния.

У больных с небольшой давностью НС (до 3 мес), а также при остром венозном застое отмечались однотипные изменения стенок лимфатических микрососудов, носившие мозаичный характер. В одних капиллярах отмечалось неравномерное распределение хроматина в ядрах эндотелиоцитов, многочисленные глубокие инвагинации, складчатость плазмолеммы, неравномерное расширение перинуклеарного пространства, усиленный пиноцитоз при сохранённых митохондриях. В других лимфатических капиллярах периферические зоны цитоплазмы были истончены, плазмолемма не образовывала углублений, пиноцитозные пузырьки были немногочисленны, преобладали свободно лежащие в цитоплазме (рис. 1). Митохондрии в таких эндотелиоцитах были набухшие, крипты дезорганизованы, некоторые митохондрии вакуолизированы. Кровеносные капилляры были неравномерно расширены. Под эндотелием, а также в интерстиции, окружающим перитубулярные кровеносные капилляры, обнаруживались депозиты иммунных комплексов. Эндотелиоциты таких капилляров характеризовались признаками повышенной функциональной активности.

В лимфангионах лимфатических сосудов у больных с давностью нефротического синдрома до 3 мес, а также у животных в остром эксперименте наблюдались открытые межлимфоцитарные стыки, подлежащие межэндотелиоцитарным соединениям, т.е. соединяющие просвет лимфатических сосудов с периваскулярной соединительной тканью, что может расцениваться как участие лимфатических сосудов в дренаже ткани. При этом, наряду с открытыми стыками, наблюдались миоэндотелиоцитарные и миомиоцитарные контакты типа нексусов. В отдалённые сроки после операции и у больных с длительным течением НС отмечен фиброз стенки лимфангионов. Наряду с этим, в части лимфангионов сохранялись миоэндотелиоцитарные контакты, что может рассматриваться как благоприятный прогностический признак.

При длительном венозном застое и большой давности НС изменения лимфатических капилляров также были мозаичны. Эндотелиоциты в части капилляров содержали цитоплазму с повышенной электронной оптической плотностью, утолщённые интрацитоплазматические филаменты. Пиноцитарные пузырьки были многочислен-

ны, формировали интрацитоплазматические каналы. Такие эндотелиоциты имели на базальной поверхности длинные цитоплазматические отростки, которыми капилляры как бы вмуровывались в подлежащую ткань, образовывали стыки с фиброцитами (рис. 2). Фиброциты имели расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети, на мембранах которой отмечалось большое количество рибосом. Отмечено формирование контактов варикозных расширений ак-

Рис. 1. Нефротический синдром (давность — до 3 мес).

Электронограмма. Фенестрация эндотелиоцитов. Истончение эндотелия, цитоплазмы, плазмолеммы. Складчатость плазмолеммы. Повышенная электронная плотность цитоплазмы. Ув. 13 900.

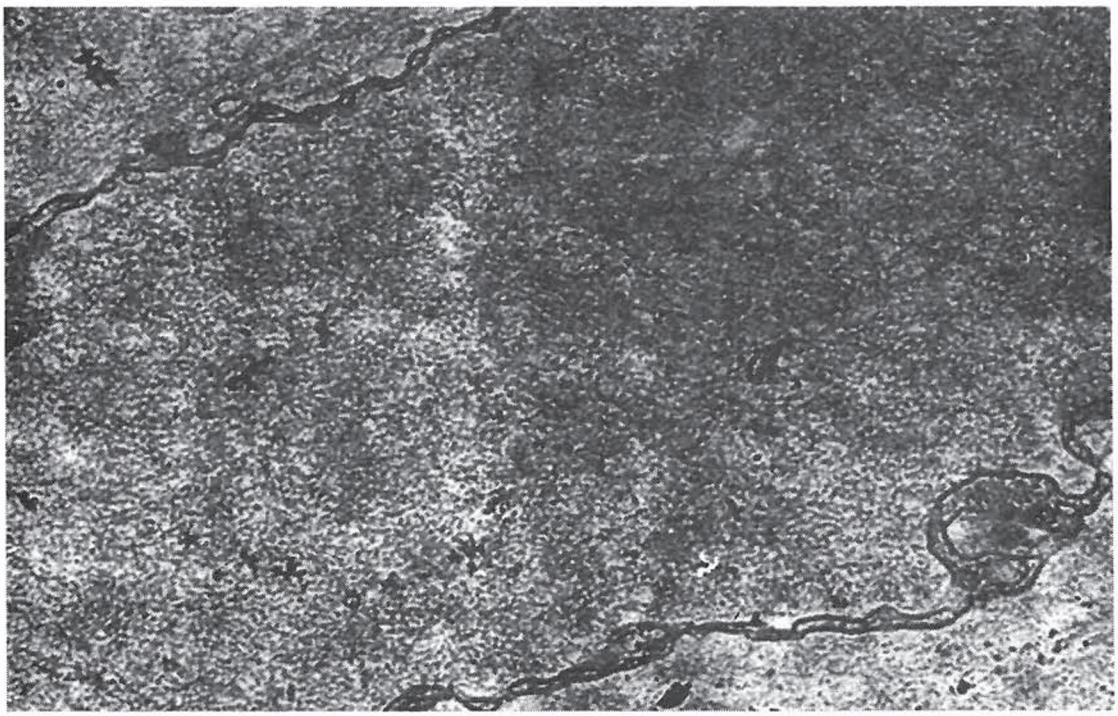

Рис. 2. Нефротический синдром (давность — 3 года).

Электронограмма. Лимфатический капилляр, «вмурованный» в интерстиций длинными цитоплазматическими отростками. Вакуолизация цитоплазмы. Ув. 16 500.

сонных претерминалей с такими фиброцитами. Другие капилляры были коллабированы, окружены большим количеством коллагеновых волокон. Кровеносные капилляры были неравномерно расширены. Отмечалось истончение их стенок, вплоть до разрывов, сладжирование эритроцитов и в некоторых участках — их прилипание к эндотелиоцитам. В ряде случаев наблюдался выход эритроцитов через разрушенные участки стенки кровеносных капилляров в интерстиций.

У пациентов с НС и амилоидным поражением почки (с длительным анамнезом НС), сегментарным отложением амилоида в клубочках и артериолах отмечались очаговая атрофия канальцев; в эндотелиоцитах лимфатических капилляров были резко расширены цистерны гранулярной эндоплазматической сети, заполненные фибриллами амилоида. Других особенностей ультраструктуры мы не отметили.

В группе больных без НС (с изолированной протеинурией до 1,0 г/сут) выявлялись ультраструктурные изменения, свидетельствующие о повышенной функциональной активности эндотелиоцитов лимфатических капилляров: изрезанность контуров ядер, большое количество свободных рибосом, полисом в цитоплазме, пиноцитозных пузырьков. В отдельных случаях выявлялись эндотелиоциты с признаками внутриклеточной регенерации: гиперплазии комплекса Гольджи эндоплазматической сети, митохондрий, репарации дефектов в плазмолемме за счет «штопки» [4] путем встраивания мембран мелких везикул, скапливающихся в зоне дефекта.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных данных исследования ультраструктуры лимфогемомикроциркуляторного русла почки у больных с НС, можно говорить о высокой пластичности лимфатических капилляров в условиях патологии. Высокая пластичность лимфатических капилляров, о чём свидетельствуют ряд исследований [2], а также описанная структура эндотелиоцитов позволяют при патологическом состоянии до определённого момента обеспечивать нормальный метаболизм почечной ткани. Проведённые исследования позволяют высказать мысль о многоэтапности изменений в лимфатических капиллярах почки в условиях нарастания протеинурии и развития НС.

Повреждение клубочкового фильтра уже на ранних стадиях (при небольшой протеинурии) приводит к напряжённой работе лимфатической системы почки, как второго звена реабсорбции белка, о чём говорит повышенная функциональная активность эндотелиоцитов и постоянно идущие процессы внутриклеточной регенерации. При развитии НС, перегрузке канальцевого аппарата белком, системе лимфатических капилляров почки также предъявляются повышенные требования. Кроме процессов повышенной синтетической активности, регенераторных изменений появляются сегментарные некрозы клеток, усиление коллагенизации. При значительной давности НС, присоединении артериальной гипертонии начинают преобладать деструктивные процессы — разрушение стенки капилляров, кариопикноз, коагуляция цитоплазмы, а регенераторная реакция выражена слабо. У этих же пациентов наблюдались достаточно выраженные изменения кровеносных капилляров (вплоть до их разрывов).

При длительно существующей массивной протеинурии, появляющейся при поражении клубочковых структур, возникает длительная перегрузка системы лимфатических капилляров почки и, несмотря на их высокую пластичность, наступают процессы декомпенсации, ведущие к развитию микроциркуляторных нарушений, изменению нормального метаболизма почечной ткани, усилению склеротических процессов в интерстиции. Последние приводят к уменьшению кровоснабжения канальцев и нарушению функции клубочков. Нарушенный лимфоотток, в свою очередь, является дополнительным патогенетическим фактором в развитии отёков при НС [7, 9] и замыкает порочный круг (схема).

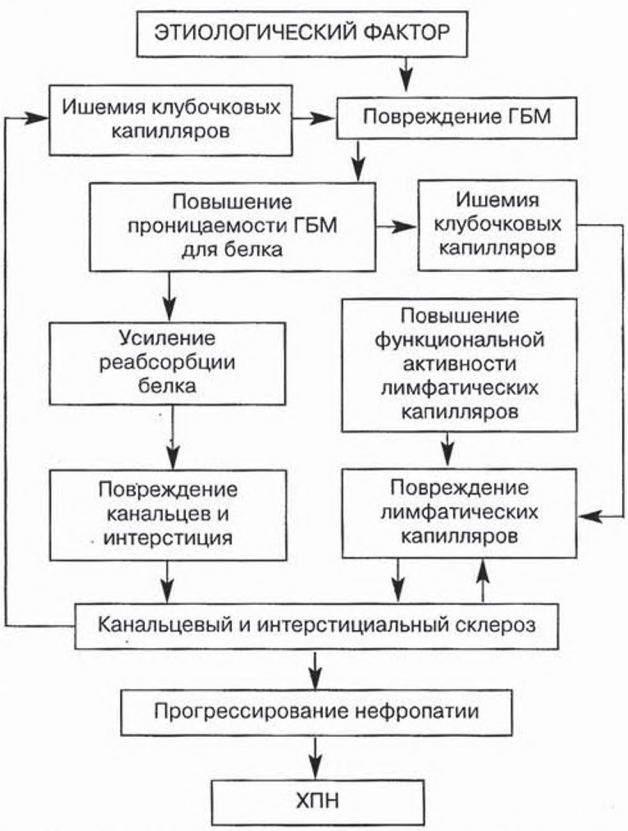

Схема. Патогенетическая роль лимфатических капилляров почки в прогрессировании нефропатии у больных с нефротическим синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования указывают на синхронность в реагировании звеньев как кровеносного, так и лимфатического русла на микроциркуляторном уровне.

Данное обстоятельство диктует комплексное использование как препаратов, улучшающих лимфатический дренаж, так и средств, способствующих усилению и улучшению микроциркуляции в кровеносных капиллярах. Поэтому, использование лимфотропных препаратов, обладающих полифункциональным свойством (маннитол, реополиглюкин, гемодез, гепарин, трентал), способствовало ликвидации канальцево-капиллярного блока за счёт повышения дренажа, моторной и транспортной функций кровеносных и лимфатических сосудов и увеличения канальцевой реабсорбции.

Выявленные изменения ультраструктуры лимфатических и кровеносных капилляров при формировании и становлении НС могут являться ещё одним механизмом прогрессирования нефропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зуфаров К.А. Возможное взаимодействие структур внутреннего мозгового вещества почек // Всес. конф. по физиологии почек и водно-солевому обмену.—Харьков, 1989.—С. 76—77.

2. Куприянов В.В., Караганов Я.Л. Микролимфология.—М.: Медицина, 1983.—120 с.

3. Лугинин Ю.С. Взаимовлияние функций лимфатической системы, как регуляторный механизм //Физиология и биохимия гематолимфатические взаимодействия.—Алма-Ата: Наука, 1988.—С. 87—90.

4. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций.—М.: Медицина, 1987.—180 с.

5. Тареева И.Е., Полянцева Л.Р., Кутырина И.М. Нефротический синдром: этиология, патогенез, клиника // Клин. мед.—1993.—№ 1.—С. 47—51.

6. Шахламов В.А., Цамерян А.П. Очерки по ультраструктурной организации лимфатической системы.—Новосибирск: Наука, Сиб.отд., 1982.—120 с.

7. Шишкин А.Н., Варясина Т.Н., Шулутко Б.И. Роль лимфатических капилляров почки в патогенезе нефротического синдрома // Тер.арх.—1990.—№ 6.—С. 53—55.

8. Albertine K., O'Morchoe C. Renal lymphatic ultrastructure and translymphatic transport // Microvasc. Res.—1980.—Vol. 19.—P. 338—351.

9. Beach R.E., Walden Ch. Boudreaux J.Ph., Du Bose Nh. D. The role of lymphatic flow in edema formation of nephrotic syndrome // Amer. J. Med. Sci.—1989.—Vol. 298.—№ 6.—P. 339—342.

10. Cluzan R. Physiologie, physiopathologie et classification des insufficances lymphatiques // Arteres et veines.—1988.—№ 6.—C. 501—506.

11. Feder F.P., Mc Donald D.F. Changes in renal function produced by lymphatic obstruction // J. Urol. 1967.—Vol. 97.—№ 3.—P. 432—439.

12. Gneep D., Green F. Scanning electron microscopic study of canine lymphatic vessels and their valves // Lymphology.—1980.—Vol. 13.—P. 91—100.

13. Hommel. E., Mathiesen E.R., Aukland K. Pathophysiological aspects of edema formation in diabetic nephropathy // Kidney Int.—1990.—Vol. 38, № 6.—P. 1187—1192.

14. Lecer L.V. La modifiazioni della funzioni deireni in corso-di limfostasi in animali normalie nell i ertrufia vicariante // J.Ultrastruct, 1972.—Vol. 39.—P. 24—42.

15. Romualdi G., Monaci M. Transport of protein across lymphatic endothelium in the rat kidney // Arch. «De Vecchi».—1947.—№ 9.—P. 973—978.

Поступила в редакцию 16.06.99 г.