

© О.В.Синяченко, Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, М.В.Грушина, 2005
УДК 616.611-002-036.12-08:616.136.7

О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, М.В. Грушина

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ НА МОРФОГЕНЕЗ ТУБУЛО-СТРОМАЛЬНО-СОСУДИСТЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ

O.V.Sinyachenko, G.A.Ignatenko, I.V.Mukhin, M.V.Grushina

INFLUENCE OF DIFFERENT THERAPEUTIC REGIMENS ON MORPHOGENESIS OF TUBULO-STROMAL-VASCULAR CHANGES IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в оценке особенностей тубуло-стромально-сосудистых изменений при хронических гломерулонефритах, а также влияния проводимого лечения на морфогенез тубулоинтерстициального компонента. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 143 больных первичным хроническим гломерулонефритом, верифицированным посредством нефробиопсии. 19 (13,3%) из них выполнена повторная биопсия после окончания курса лечения в среднем через $9,4 \pm 0,15$ месяцев. Использован метод светоптической микроскопии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом выявлены преимущественно «канальцевые» нарушения, а проводимое лечение способствовало уменьшению степени выраженности дистрофии эпителия канальцев. При мезангиокапиллярном варианте заболевания преобладают сосудистые изменения. При мембранозной нефропатии частыми были наличие белковых масс и гиалиновых цилиндров в просвете канальцев, отек стромы и фибриноидный некроз. Наряду со значительным снижением частоты отека стромы и плазматического пропитывания на фоне лечения, отмечено усиление канальцевых изменений в виде учащения признаков дистрофии и некроза эпителиоцитов, нарушения целостности базальной мембраны канальцев. Ведущими признаками поражения тубулоинтерстиция при фокальном сегментарном гломерулосклерозе-гиалинозе явились стромальные изменения – склероз стромы и инфильтрация ее клеточными элементами, частота которых увеличивалась после лечения, что свидетельствует о прогрессировании нефросклеротических процессов и ускорении формирования ХПН. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Недооценка тубуло-интерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите чревата в дальнейшем прогрессированием заболевания с исходом в ХПН. Целесообразны исследования, направленные как на изучение роли морфологических и функциональных изменений тубулоинтерстиция, так и влияние лечебных мероприятий на эти процессы.

Ключевые слова: различные терапевтические режимы, морфогенез, тубуло-стромально-сосудистые изменения, хронические гломерулонефриты.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess specific tubulo-stromal-vascular changes in chronic glomerulonephrites and the effects of treatment on morphogenesis of tubulointerstitial component. **PATIENTS AND METHODS.** Nephrobiopsy was used to verify primary chronic glomerulonephritis in 143 examined patients. Repeated biopsy was performed in 19 (13.3%) of them within at the average 9.4 ± 0.15 months after finishing the course of treatment. The method of light optical microscopy was used. **RESULTS.** Patients with mesangioproliferative glomerulonephritis were found to have mainly «tubular» lesions, and the treatment favored a decrease of the degree of dystrophy of the tubule epithelium. In mesangiocapillary variant of the disease «vascular» changes prevailed. Membranous nephropathy was characterized by frequently observed protein masses and glial cylinders in the tubule lumen, stroma edema and fibrinoid necrosis. In addition to a considerably decreased occurrence of stroma edema and plasmatic impregnation against the background of treatment there were greater tubular alterations as more frequent signs of dystrophy and necrosis of the epitheliocytes, impaired integrity of the tubule basal membrane. The main signs of impaired tubulointerstitium in focal segmental glomerulosclerosis-glialinosis were «stromal» alterations - stroma sclerosis and infiltration of it by cellular elements, which were more frequent after treatment, that points to progressing nephrosclerotic processes and accelerated formation of CRF. **CONCLUSION.** Underestimation of tubulo-interstitial alterations in chronic glomerulonephritis is fraught with the progression of the disease in future with the outcome into CRF. Investigations aimed at studying the role of morphological and functional changes of the tubulointerstitium are expedient as well as of the effects of treatment on these processes.

Key words: different therapeutic regimens, morphogenesis, tubulo-stromal-vascular alterations, chronic glomerulonephrites.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы прогрессирование хронического гломерулонефрита (ХГН) рассматривается с позиции воздействия комплекса модифицируемых

и немодифицируемых факторов, среди которых особое внимание уделяется высокой активности заболевания, системной и интрагломерулярной гипертензии, гиперфильтрации, гиперлипидемии,

Таблица 1

Клинико-морфологическая характеристика

Клиническая и морфологическая характеристика	
Средний возраст больных ($\bar{X} \pm m$, лет)	36,5 $\pm$ 0,36
Пол больных (м/ж)	89/54
Средний возраст в начале заболевания ($\bar{X} \pm m$, годы)	32,2 $\pm$ 0,18
Средняя продолжительность заболевания ($\bar{X} \pm m$, годы)	4,9 $\pm$ 0,21
Нефротический синдром (абс., %)	42 (29,4)
Эритроцитурия (абс., %)	44 (30,7)
Транзиторное снижение азотовыделительной и (или) концентрационной функции почек (абс., %)	16 (11,2)
Морфологические варианты ХГН, абс (%):	
- мезангиопролиферативный	83 (58,0) $\rightarrow$ 5(26,3)*
- мезангиокапиллярный	32(22,4) $\rightarrow$ 5(26,3)*
- мембранозный	15(10,5) $\rightarrow$ 5(26,3)*
- фокально-сегментарный гломерулосклероз-гиалиноз	13(9,1) $\rightarrow$ 4(21,1)*

Примечание: *) – слева от стрелки представлено исходное (до лечения) количество выполненных биопсий (всего n=143), справа от стрелки – численность биопсий после проведенной терапии (всего n=19).

протеинурии и тубулоинтерстициальному склерозу [1–4].

Актуальность изучения тубулоинтерстициального компонента (ТИК) ХГН обусловлена тем, что морфо-функциональные процессы, происходящие в интерстиции почек, так же как и гломерулярные повреждения, определяют темпы прогрессирования заболевания, а степень их выраженности нередко обуславливает сроки наступления хронической почечной недостаточности (ХПН) [5].

При различных морфологических вариантах ХГН частота ТИК разнится. Так, при остром гломерулонефрите она приближается к 4%; при мезангиальном пролиферативном ХГН (МП ХГН) колеблется от 23 до 60%; при минимальных изменениях – до 8,5%; при мембранозном (МН) – до 24%; при амилоидозе почек – до 48%; при диабетической нефропатии – до 70% [5].

Цель исследования заключалась в оценке тубуло-стромально-сосудистых изменений при различных морфологических вариантах ХГН, а также влияния различных терапевтических режимов на морфогенез ТИК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 143 больных первичным ХГН с ТИК. Всем больным для верификации морфологического варианта ХГН выполнена нефробиопсия. Для оценки влияния режимов лечения на состояние тубуло-стромально-сосудистых структур, 19(13,3%) из них была выполнена повторная биопсия после окончания терапевтического курса через 9,4 $\pm$ 0,15 месяцев. В работе использовали классификацию гломерулонефритов, предложенную экспертами ВОЗ (1995 г.), базирующуюся на световой микроскопии. Характеристика больных и особенности клинического течения ХГН представлены в табл. 1.

Критериями включения больных в исследование служили: наличие МП ХГН, мезангиокапиллярного (МК ХГН), МН и фокально-сегментарного гломерулосклероза-гиалиноза (ФСГГ); сохранная функция почек; артериальная гипертензия (АГ); эритроцитурия.

Критериями исключения из исследования явились: наличие в анамнезе или статусе медикаментозно-индуцированного интерстициального нефрита; длительный прием нестероидных противовоспалительных средств; наличие склерозирую-

щего (фибропластического) ХГН; ХГН с минимальными изменениями; ХПН; лейкоцитурии; сахарный диабет, инфекции мочевыводящей системы, синдром Альпорта (как потенциально возможных причин диагностических ошибок при трактовке морфологической картины почечных биоптатов).

Дизайн исследования представлен на рисунке. Вводный этап исследования подразумевал госпитализацию, отмену получаемого лечения, клиническую и морфологическую верификацию ХГН, распределение в группы в зависимости от морфологического варианта нефрита. Нефробиопсия проводилась с помощью иглы Сильвермена под контролем ультразвука. Наблюдали 2 (1,4%) случая развития подкожных гематом. Ткань почки фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 3–4 микрона окрашивались гематоксилином и эозином, конго-рот (для идентификации амилоида), ставили ШИК-реакцию. Для оценки морфологических изменений гистологических препаратов пользовались полуколичественным методом.

Этап лечения в зависимости от морфологического и клинического варианта ХГН, наличия АГ, нефротического синдрома (НС), включал либо патогенетическую терапию глюкокортикоидными гормонами, иммунодепрессантами, дезагрегантами, антикоагулянтами и диуретиками, либо ограничивался назначением дезагрегантов с аспирином. При АГ пациенты дополнительно получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-2 (БРА) и их комбинацию, блокаторы кальциевых каналов (БМКК) и препараты центрального действия (ПЦД).

Статистическую обработку результатов выпол-

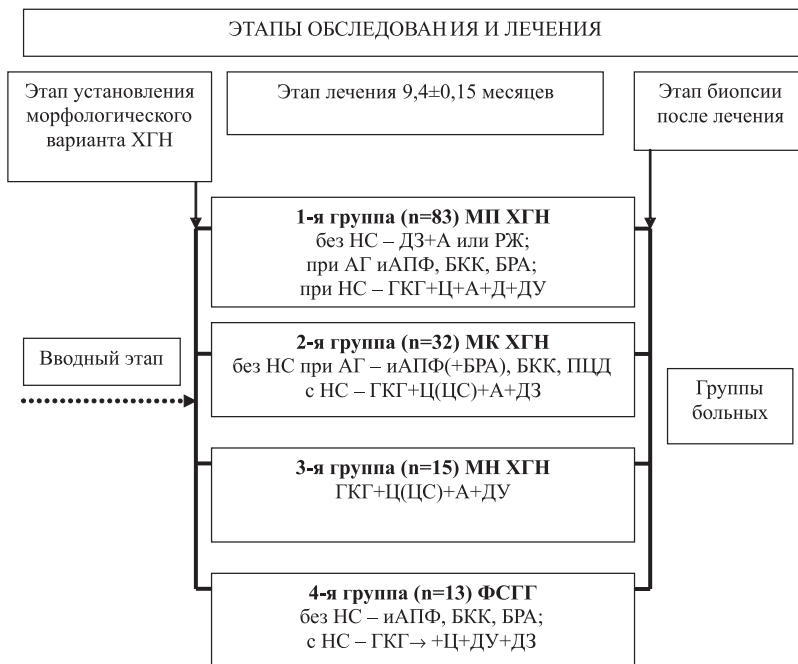


Рисунок. Дизайн исследования.

Перечень условных обозначений: МП ХГН – мезангиопролиферативный хронический гломерулонефрит; МК ХГН – мезангиокапиллярный хронический гломерулонефрит; МН ХГН – мембранный хронический гломерулонефрит; ФСГГ – фокально-сегментарный гломерулосклероз-гиалиноз; НС – нефротический синдром; АГ – артериальная гипертензия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ПЦД – препараты центрального действия; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-2; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ГКГ – глюкокортикоидные гормоны; Ц – циклофосфан; ЦС – циклоспорин А; ДУ – диуретики; ДЗ – дезагреганты; РЖ – рыбий жир; А – аспирин.

няли при помощи программы «Biostatistica 4,03» с подсчетом критерия χ^2 . Статистически значимые различия показателей определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика тубулярных изменений представлена в табл. 2. Мы сравнили частоту признаков ТИК до лечения в зависимости от морфологического варианта ХГН. Оказалось, что морфологические варианты ХГН различались по степени выраженности дистрофии канальцев ($\chi^2=14,8$, $p=0,005$), наличию некроза клеток тубулярного эпителия ($\chi^2=17,9$, $p=0,001$), изменению структуры базальной мембраны эпителия канальцев ($\chi^2=8,8$, $p=0,04$) и присутствию в просветах канальцев клеточных элементов и белковых масс ($\chi^2=30,3$, $p<0,0001$). Морфологические варианты ХГН не различались по степени атрофии канальцев ($\chi^2=1,5$, $p=0,9$), изменению структуры щеточной каймы эпителиоцитов ($\chi^2=0,2$, $p=1,0$), наличию инфильтрации интерстиция клеточными элементами ($\chi^2=6,0$, $p=0,19$) и степени ее выраженности ($\chi^2=4,6$, $p=0,2$). Сравнение частоты стромальных изменений до лечения (табл. 2) показало, что различия частоты формирования склероза (гиалиноза) стромы были статистически недостоверными

($\chi^2=3,1$, $p=0,5$). Анализ частотных различий сосудистых изменений до лечения показал наличие высоко достоверных различий ($\chi^2=15,6$, $p=0,001$).

После лечения морфологические варианты ХГН различались по частоте слабо и резко выраженной дистрофии канальцев (соответственно $\chi^2=13,1$, $p=0,005$ и $\chi^2=24,6$, $p=0,0002$), наличию белковых масс в просвете канальцев ($\chi^2=12,3$, $p=0,004$), очаговому склерозу (гиалинозу) стромы ($\chi^2=10,4$, $p=0,019$), степени выраженности клеточной инфильтрации стромы ($\chi^2=13,2$, $p=0,005$), наличию сосудистого спазма ($\chi^2=29,1$, $p=0,0001$). В то же время группы больных не различались по частоте умеренно выраженной дистрофии ($\chi^2=7,8$, $p=0,06$), очаговой и диффузной атрофии канальцев (соответственно $\chi^2=0,9$, $p=1,0$ и $\chi^2=1$, $p=0,97$), наличию некроза больших и меньших групп клеток канальцевого эпителия, а также присутствию фибриноидного некроза (соответственно $\chi^2=6,4$, $p=0,12$; $\chi^2=1,7$, $p=0,85$ и

$\chi^2=1,25$, $p=1,0$), наличию в просвете канальцев клеток слущенного эпителия ($\chi^2=5,7$, $p=0,16$), утолщению базальной мембраны эпителия канальцев ($\chi^2=3,6$, $p=0,4$) и нарушению ее целостности ($\chi^2=0,9$, $p=1,0$), а также целостности щеточной каймы эпителиоцитов ($\chi^2=3,1$, $p=0,49$), наличию в просвете канальцев эритроцитов ($\chi^2=0,5$, $p=0,4$), лимфоцитов ($\chi^2=1,1$, $p=1,0$), гиалиновых и зернистых цилиндров (соответственно $\chi^2=2,6$, $p=0,6$ и $\chi^2=0,2$, $p=1,0$), диффузному склерозу стромы ($\chi^2=2,7$, $p=0,5$), клеточной инфильтрации стромы лейкоцитами, эритроцитами, пенистыми клетками, гистиоцитами, эозинофилами (соответственно $\chi^2=3,2$, $p=0,4$; $\chi^2=0,6$, $p=1,0$; $\chi^2=1,5$, $p=0,9$; $\chi^2=0,13$, $p=1,0$; $\chi^2=0,39$, $p=0,51$), наличию отека стромы ($\chi^2=1,7$, $p=0,8$), склероза (гиалиноза) сосудов ($\chi^2=4,7$, $p=0,25$) и плазматического пропитывания ($\chi^2=6,6$, $p=0,11$) (табл. 3 и 4).

У больных МП ХГН поражение канальцевого аппарата превалировало над изменениями стромы и сосудов. Под влиянием лечения отмечено уменьшение степени выраженности дистрофии и некроза эпителиоцитов, повреждения их щеточной каймы. После лечения реже встречались белковые массы и цилиндры в просветах канальцев.

У больных МК ХГН до лечения превалировали сосудистые изменения в виде спазма и склероза

Характеристика тубулярных изменений при различных вариантах ХГН до и после лечения, абс. (%)

Тубулярные изменения	Морфологические варианты ХГН			
	МП	МК	МН	ФСГГ
Дистрофия эпителия канальцев:				
-резко выраженная	17 (20,5) 1 (20,0)	9 (28,1) 1 (20,0)	8 (53,3) 1 (20,0)	2 (15,4) 4 (100,0)
-умеренно выраженная	30 (36,1) 1 (20,0)	5 (15,6) 1 (20,0)	5 (33,3) 3 (60,0)	3 (23,1) 1 (25,0)
-слабо выраженная	55 (66,2) 1 (20,0)	17 (53,1) 1 (20,0)	2 (12,3) 1 (20,0)	6 (46,1) 1 (25,0)
Атрофия канальцев:				
-очаговая	20 (24,1) 2 (40,0)	10 (31,2) 1 (20,0)	10 (66,7) 1 (20,0)	3 (23,1) 1 (25,0)
-диффузная	8 (9,6) 1 (20,0)	6 (18,7) 1 (20,0)	2 (12,3) 2 (40,0)	1 (7,7) 1 (25,0)
Некроз эпителия канальцев:				
-больших групп клеток	26 (31,3) 1 (20,0)	18 (56,2) 1 (25,0)	5 (33,3) 2 (40,0)	10 (76,9) 3 (75,0)
-небольших групп клеток	25 (30,1) 2 (40,0)	4 (12,5) 1 (20,0)	4 (26,7) 1 (20,0)	3 (23,1) 1 (25,0)
-фибриноидный некроз	1 (1,2) 1 (25,0)	1 (3,1) 1 (25,0)	3 (20,0) 1 (25,0)	1 (7,7) 1 (25,0)
Наличие слущенных клеток эпителия в просвете канальцев	19 (22,9) 1 (20,0)	2 (6,3) 2 (40,0)	6 (40,0) 4 (80,0)	9 (69,2) 2 (50,0)
Изменение базальной мембраны эпителия канальцев:				
-утолщение	8 (9,6) 1 (20,0)	3 (9,4) 1 (20,0)	1 (3,7) 2 (40,0)	2 (15,4) 1 (25,0)
-нарушение целостности (прерывистость; разрыв)	3 (3,6) 1 (20,0)	2 (6,3) 1 (20,0)	9 (60,0) 2 (40,0)	3 (23,1) 2 (50,0)
Изменение щеточной каймы эпителиоцитов канальцев:				
-нарушение целостности	28 (33,7) 1 (20,0)	7 (21,8) 2 (40,0)	10 (66,7) 1 (20,0)	9 (69,2) 1 (25,0)
-отсутствие щеточной каймы	17 (20,5) 1 (20,0)	4 (12,5) 1 (20,0)	5 (33,3) 1 (20,0)	4 (30,7) 2 (50,0)
Наличие в просвете канальцев:				
-белковых масс	15 (18,1) 1 (20,0)	4 (12,5) 5 (100,0)	12 (80,0) 5 (100,0)	1 (7,7) 4 (100,0)
-эритроцитов	6 (7,2) 1 (20,0)	12 (37,5) 1 (20,0)	5 (33,3) 1 (20,0)	13 (100,0) 2 (50,0)
-лимфоцитов	4 (4,8) 1 (20,0)	5 (15,6) 1 (20,0)	10 (66,7) 1 (20,0)	2 (15,4) 1 (25,0)
-гиалиновых цилиндров	20 (24,1) 2 (40,0)	7 (21,8) 2 (40,0)	15 (100,0) 5 (100,0)	10 (76,9) 1 (20,0)
-зернистых цилиндров	4 (4,8) 1 (20,0)	2 (6,3) 1 (20,0)	6 (40,0) 2 (40,0)	2 (15,4) 1 (25,0)

Примечание: частота признаков до лечения представлена в верхней части ячейки, после лечения – в нижней.

за (гиалиноза) сосудов мелкого и среднего калибра. У 100% больных после лечения установлен сосудистый спазм и склероз (гиалиноз) сосудов, а также очаговый склероз стромы и наличие белковых масс в тубулярных пространствах, в 20% случаев имел место фибриноидный некроз, а степень выраженности клеточной инфильтрации стромы после лечения превосходила по частоте другие морфологические варианты ХГН.

При МН ХГН чаще, чем при других морфологических формах нефрита встречался некроз эпителиоцитов и наличие белковых масс и гиалиновых цилиндров (у 100% обследованных) в канальцах. Чаще, чем при других вариантах ХГН наблюдался

отек стромы, плазматическое пропитывание и фибриноидный некроз. На фоне лечения отмечено усиление признаков дистрофии эпителиоцитов и учащение их слущивания (у 80%). У 40% больных наблюдалось нарушение целостности базальной мембраны канальцев. Степень стромальных изменений при МН ХГН была наименьшей. На фоне лечения снижалась частота отека стромы и плазматического пропитывания.

При ФСГГ значительно преобладали признаки склерозирования стромы, дистрофии и некроза эпителиоцитов (у 100% больных), чаще встречались эритроциты в просветах канальцев. Отмечено отсутствие инфильтрации стромы клеточными элементами. Лечение способствовало интенсификации процессов склерозирования стромы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Считается, что при ХГН формирование ТИК предшествует развитию нефросклеротических процессов [3]. Такая закономерность обнаруживается при IgA нефропатии, МН ХГН, 1 типе МК ХГН [6].

Постоянным маркером протеинурических форм ХГН является изменение межуточной ткани почки, причем выраженность протеинурии коррелирует со степенью интерстициальных изменений [3]. В этой связи протеинурию рассматривают с позиции пускового фактора, инициирующего ответную реакцию интерстиция [7]. Считается, что высокая концентрация молекул белка в просвете канальцев вызывает перегрузку механизма реабсорбции, следствием чего является развитие межуточной воспалительной клеточной реакции (межуточного нефрита) [7]. Протеинурия нефротического уровня оказывает повреждающее воздействие на клетки эпителия проксимальных канальцев в том самом месте, где

Характеристика стромальных изменений при различных вариантах ХГН до и после лечения, абс. (%)

Стромальные изменения	Морфологические варианты ХГН			
	МП	МК	МН	ФСГГ
Склероз (гиалиноз) стромы:				
- диффузный	10 (12,0) 1 (20,0)	3 (9,4) 2 (40,0)	3 (20,0) 1 (20,0)	5 (38,5) 3 (75,0)
- очаговый	33 (39,7) 1 (20,0)	8 (25,0) 5 (100,0)	2 (13,3) 1 (20,0)	12 (92,3) 4 (100,0)
Инфильтрация интерстиция клеточными элементами:				
- лейкоцитами	8 (9,6) 1 (20,0)	6 (18,7) 1 (20,0)	1 (6,7) 1 (20,0)	1 (7,7) 1 (25,0)
- эритроцитами	3 (3,6) 1 (20,0)	1 (3,1) 1 (20,0)	1 (6,7) 1 (20,0)	2 (15,3) 1 (20,0)
- пенистыми клетками	5 (6,0) 1 (20,0)	1 (3,1) 1 (20,0)	1 (6,7) 1 (20,0)	1 (7,7) 1 (20,0)
- гистиоцитами	3 (3,6) 2 (40,0)	2 (6,3) 2 (40,0)	2 (13,3) 2 (40,0)	1 (7,7) 1 (25,0)
- эозинофилами	2 (2,4) -	1 (3,1) -	1 (6,7) -	1 (7,7) -
Выраженность клеточной инфильтрации стромы:				
- диффузный	16 (19,2) 1 (20,0)	6 (18,7) 2 (40,0)	2 (13,3) 1 (20,0)	2 (15,3) 1 (20,0)
- очаговый	39 (46,9) 2 (40,0)	5 (15,6) 3 (60,0)	7 (46,7) 2 (40,0)	1 (7,7) 2 (50,0)
Отек стромы	2 (2,4) 1 (20,0)	1 (3,1) 1 (20,0)	5 (33,3) 1 (20,0)	1 (7,7) 1 (25,0)

Примечание: частота признаков до лечения представлена в верхней части ячейки, после лечения – в нижней.

происходит интенсивная реабсорбция молекул протеинов [8]. Под воздействием протеинурии, липидурии (при НС) и нарушений аммоний генеза активируется миграция в интерстиций макрофагов, которые усиливают процессы клеточного воспаления. Далее склерозирование межклеточной ткани почек происходит через включение механизма стимуляции функции фибробластов [9].

Формирование ТИК при ХГН рассматривается с позиции ответной реакции на ишемическую облитерацию перитубулярных капилляров, возникающую вследствие склерозирования нефронов [9]. Основными причинами активации данного механизма являются молекулы белка, скапливающиеся в просвете

Таблица 3

канальцев вследствие невозможности полноценной их реабсорбции.

Цитокины (интерлейкин-1, 6, 8, ФНО-α), продуцируемые клетками, инфильтрирующими почечные клубочки, диффундируют в тубулоинтерстициальное пространство, где стимулируют синтез тубулярными клетками хемокинов, которые в свою очередь способствуют миграции клеточных элементов в интерстиций с образованием инфильтратов, чем усиливают межклеточную воспалительную реакцию. Цитокины провоспалительной группы в сочетании с факторами роста интенсифицируют фибробластоподобное превращение интерстициальных клеток [3, 10].

D'Amico G. [11] выделяет пять основных механизмов, лежащих в основе формирования ТИК: продукция цитокинов поврежденными нефронами; ишемия тубулярного эпителия и интерстициальных клеток; нарушение трафика молекул протеинов через тубулярные клетки;

гипераммониегенез с диффузией молекул NH_4 в межклеточную ткань, активацией макрофагов и синтезом коллагена; токсическое влияние на нефротелий недоокисленных молекул кислорода, диффузия их в интерстиций и активация фибробластов; активация почечного ангиотенза-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных МП ХГН выявлены преимущественно канальцевые нарушения, а проводимое лечение способствовало уменьшению степени выраженности дистрофии канальцевого эпителия. При МК ХГН преобладают сосудистые изменения. Интенсификацию формирования очагов склероза и выраженности клеточной инфильтрации стромы можно рассматривать с двух позиций. С одной стороны, усугубление указанных изменений может являться следствием

Таблица 4

Характеристика сосудистых изменений при различных вариантах ХГН до и после лечения, абс. (%)

Сосудистые изменения	Морфологические варианты ХГН			
	МП	МК	МН	ФСГГ
Спазм сосудов	60 (72,2) 1 (20,0)	4 (12,5) 5 (100,0)	2 (13,3) 1 (20,0)	1 (7,7) 1 (25,0)
Склероз (гиалиноз) сосудов	22 (26,5) 1 (20,0)	15 (46,8) 5 (100,0)	3 (20,0) 1 (20,0)	7 (53,8) 3 (75,0)
Плазматическое пропитывание	7 (8,4) 1 (20,0)	5 (15,6) 1 (20,0)	8 (53,3) 2 (40,0)	1 (7,7) 3 (75,0)
Фибриноидный некроз	2 (2,4) -	1 (3,1) 1 (20,0)	4 (26,7) -	1 (7,7) -

Примечание: частота признаков до лечения представлена в верхней части ячейки, после лечения – в нижней.

естественного течения и прогрессирования заболевания. С другой стороны, нельзя исключить токсическое влияние лекарственных препаратов на структуры интерстиция. В первую очередь это относится к цитостатикам и глюкокортикоидным гормонам, однако для подтверждения или исключения

данной гипотезы требуется проведение отдельного исследования. При МН ХГН частыми признаками ТИК явились наличие белковых масс и гиалиновых цилиндров в просвете канальцев, отек стромы и фибриноидный некроз. Наряду со значительным снижением частоты отека стромы и плазматического пропитывания на фоне лечения отмечено увеличение частоты дистрофии и некроза эпителиоцитов, нарушения целостности базальной мембраны канальцев. Ведущими ТИК-признаками при ФСГГ явились стромальные изменения – склероз стромы и инфильтрация ее клеточными элементами, частота которых увеличивалась после лечения, что свидетельствует о прогрессировании нефросклеротических процессов и ускорении формирования ХПН.

Недооценка ТИК-изменений при ХГН чревата в дальнейшем прогрессированием заболевания с исходом в ХПН. В этой связи целесообразны исследования, направленные как на изучение роли морфологических и функциональных изменений тубулоинтерстиция, так и влияние лечебных мероприятий на эти процессы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ. и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-15
2. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2004; 8(3): 89-99
3. Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 688
4. Рябов СИ. *Нефрология*. Спец лит, СПб., 2000; 672
5. Шулутоко БИ, Макаренко СБ, Шумилкин ВР. *Гломерулонефриты*. Ренкор, СПб., 2001; 568
6. Варшавский ВА, Проскурнева ЕП., Гасанов АВ. и др. О дроблении некоторых морфологических форм хронического гломерулонефрита. *Арх патологии* 1999; (5): 40-46
7. Мухин НА, Козловская ЛВ, Кутырина ИМ. и др. Протеинурическое ремоделирование тубулоинтерстиция – мишень нефропротекторной терапии при хронических заболеваниях почек. *Тер арх* 2002; (6): 5-11
8. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60: 1131-1140
9. Thomas ME, Brunskill NJ, Harris KP et al. Proteinuria induces tubular cell turnover; a potential mechanism for tubular atrophy. *Kidney Int* 1999; 55: 890-898
10. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1448-1456
11. D'Amico G. Tubule-interstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of the renal damage. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 [Suppl 1]: 80-85

Поступила в редакцию 16.02.2005 г.