

© Яковцова И.И., Топчий И.И., Данилюк С.В., Кириенко А.Н., Дунаевская М.М., 2016

УДК 616.61-036.12-092:572.7

И.И. ЯКОВЦОВА¹, И.И. ТОПЧИЙ², С.В.ДАНИЛЮК¹, А.Н. КИРИЕНКО², М.М. ДУНАЕВСКАЯ²
ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИИ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В СОСУДАХ ПОЧЕК,
СЕРДЦА И АОРТЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

I.I. JAKOVTSOVA, I.I. TOPCHIY, S.V. DANILUK, A.N. KIRIENKO, M.M. DUNAIEVSKA
CHANGES OF MORPHOLOGY AND IMMUNOREACTIONS IN THE VESSELS OF KIDNEYS,
HEART AND AORTA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Кафедра патологической анатомии ХМАПО

²Государственное учреждение «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины»

¹Department of pathoanatomy KMAPE

²Government Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Ключевые слова: Морфология, почки, аорта, коронарные артерии, хроническая болезнь почек, VEGF, bcl-2.

Keywords: Morphological, kidney, aorta, coronal arteries, chronic kidneys disease, VEGF, bcl-2.

Резюме. Хронические заболевания почек являются причиной осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. В основе этих нарушений лежит структурные и функциональные изменения эндотелия на фоне иммунных реакций.

Цель: изучить морфологические характеристики почек и иммунные реакции в сосудах почек, сердца, аорте у больных с хронической болезнью почек.

Материалы и методы. Был исследован аутопсийный материала 20 умерших в возрасте от 45 до 55 лет. Умершие имели признаки хронической болезни почек (ХБП). Для выявления особенностей иммунных клеточных реакций в зонах воспалительного процесса использовались первичные моноклональные антитела (МКАТ) фирмы DAKO (Дания), Rady-to-Use. Исследования проводился на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss) с использованием программы AxioCam (ERc 5s).

Результаты и их обсуждение. Изменения почечных сосудов, коронарных артерий сердца и аорты характеризовались трансформацией сходной с чертами иммунного воспаления. Состояние эндотелия, характеризовалось нарушением эндотелизации и проявлялось неравномерностью, комковатостью с обнажением широких межклеточных соединений. В субэндотелиальном слое наблюдалась клеточная инфильтрация макрофагами, тучными и плазматическими клетками, усугубляя состояние сосудистой стенки. Все эти процессы приводят к активации процессов апоптоза эндотелиоцитов, проявляющихся иммуногистохимически слабой экспрессией bcl-2. Нарушение функции почек и клиничко-лабораторные изменения, как следствие иммуновоспалительной патологии, могут быть одной из основных причин развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы. Изменения строения почечных сосудов, коронарных артерий и аорты при ХБП носят односторонний характер с различной выраженностью патологического процесса во всех слоях сосудистой стенки с трансформацией сосудов, характерной для иммунного воспаления. Нарушения морфологии сосудов и активность иммуновоспалительной реакции могут быть одной из основных причин развития сердечно-сосудистых осложнений.

Summary. Chronic kidney diseases are etiology of complications in cardiovascular system. Structural and functional changes of endothelium on a background of immunoreactions lies in basis of these disorders and complications.

The aim of research was to study of morphological features of kidneys and immune reactions in the vessels of kidneys, heart, aorta in patients with CDK.

Materials and methods. An autopsy material of the 20 dead's age from 45 to 55 was investigated. The deceased had signs of chronic disease of kidneys (CDK). The primary monoclonal antibody (PMA) company of DAKO (Denmark) Rady - to - Use were used to reveal of features of cellular immunoreactions in the zones of inflammatory process. We used microscope Primo Star (Carl Zeiss) with the program AxioCam (ERc 5s).

Results and discussion. Changes of kidneys vessels, coronary arteries and aorta were characterized of transformation similar with immune inflammation. Condition of endothelium was characterized disorder of endothelization and manifest irregularity, lumpiness with outcrop of wide intercellular connections. All this proses bring to activation of apoptosis.

Conclusion. Disturbance of vessel morphology and activity of immunoinflammatory reaction can be one of main cause of developing cardio-vascular complication.

Яковцова Ирина Ивановна
DocMorph@ya.ru

ВВЕДЕНИЕ. Данные, полученные в большом количестве клинических исследований, подтверждают более частое развитие сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [1, 10]. Обнаруженные изменения обусловлены наличием хронического иммуновоспалительного процесса в паренхиме или мочевыделительной системе почек и сопровождаются функционально-морфологическими изменениями эндотелия на фоне активации воспалительных процессов, прогрессирования нарушения функции почек, усугубляющиеся возрастными изменениями, наличием артериальной гипертензии и/или сахарного диабета [2].

Однако морфологические изменения в паренхиме почек при хронизации иммуновоспалительных заболеваний, их прогрессирование до стадии почечной недостаточности и соответствующие этому изменения сосудистой стенки почек, аорты и коронарных артерий изучены недостаточно.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: изучить морфологические характеристики почек и иммунные реакции в сосудах почек, сердца, аорте у больных с хронической болезнью почек (ХБП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для изучения особенностей морфологии и характера воспалительного инфильтрата в интимае сосудов почек, коронарных артерий, аорты, нами было проведено морфологическое исследование аутопсийного материала 20 лиц умерших в возрасте от 45 до 55 лет в 5 клиниках города Харькова, вскрытие которых проводилось на базе кафедры патологической анатомии ХМАПО.

Все умершие имели клинико-анамнестические признаки ХБП.

Хронический гломерулонефрит анамнестически выявлялся у 8 умерших (длительность анамнеза болезни до 30 лет), хронический пиелонефрит у 12 человек (с манифестацией последние 7-10 лет).

Причиной смерти у 15 обследованных стала острая сердечная недостаточность, обусловленная дестабилизацией ишемической болезни сердца на фоне перенесенных ранее коронарных событий (острый коронарный синдром с ОЛЖН на фоне имеющегося постинфарктного кардиосклероза). У 2 было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения в виде ишемического инсульта и в 3 наблюдениях зафиксирован острый инфаркт миокарда.

Образцы ткани, полученные при аутопсийном исследовании, фиксировали в 10% растворе формалина 24 часа, затем заливали в парафин, а сделанные срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Для выявления особенностей иммунных клеточных реакций в зонах воспалительного процесса использовались первичные моноклональные антитела (МКАТ) фирмы ДАКО (Дания), Ready-to-Use. Иммуногистохимическим методом выявляли экспрессию Т- и В-клеточных кластеров диффе-

ренцировки (CD3, CD20), маркера плазматических клеток (CD38), маркера макрофагов (CD68). Особенности эндотелизации интимы сосудов изучались по экспрессии маркера эндотелиальных клеток (CD31 JC 70A), тенденцию к васкуляризации оценивали с помощью фактора роста эндотелия сосудов (VEGF (VG1)). В качестве маркера апоптоза использовали bcl-2 (124). Материал для исследования методами иммуногистохимии фиксировали 10% нейтральным формалином в течение 24 ч, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла Super Frost и высушивали при температуре 37°C в течение 18 часов. Демаскирующая термическая обработка была выполнена по методу кипячения срезов в цитратном буфере (pH 6,0). Для визуализации первичных антител применялась система детекции UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). В качестве хромогена использовался DAB (диаминобензидин). Для оценки степени выраженности иммуногистохимической метки использовали полуколичественную шкалу: + – слабая, ++ – умеренная, +++ – выраженная реакция. Комплекс морфологических исследований проводился на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss) с использованием программы AxioCam (ERc 5s).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Стенки большинства сосудов почек были неравномерно и циркулярно утолщены за счет умеренного и выраженного склероза. Диффузно в срезах располагались немногочисленные очаги густой лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы. Среди инфильтрата обнаруживались скопления склерозированных клубочков. Выявлялись группы канальцев в состоянии резкой атрофии с кистозным расширением просветов, истончением эпителия вплоть до нитевидного, с заполнением просветов гомогенным розовым коллоидоподобным содержимым (очаги «щитовидной почки»). Эндотелиоциты интимы большей части сосудов и капилляров были уплощены. При этом на отдельных участках наблюдалось нарушение взаимоотношений между эндотелиоцитами и базальной мембраной за счет деструкции и отека (рис. 1). Часто в сосудах отмечались явления «иммунного прилипания» эритроцитов и тромбоцитов к плазмолеммам эндотелиоцитов и адгезии эритроцитов между собой – сладж-эффект. В некоторых случаях были выявлены выраженная десквамация и очаговые некрозы эндотелия со слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией.

Помимо этого прослеживались различные стадии вступления клеток в апоптотное состояние, представляющие собой физиологическую гибель клеток, необходимую для обновления клеточного пула, дифференцировки и развития органа [8]. Репрессия белка Bcl-2, блокирующего митохондриальный путь запуска апоптоза, повышает экспрессию генов, продукты которых вызывают оксидативный стресс.

В результате клетка задерживается в определенных точках клеточного цикла для возможной репарации повреждения или, при отсутствии таковой, подвергается апоптозу [4]. Апоптотические изменения на

нашем материале сопровождались мелкоглыбчатым распадом ядер клеток, плазмолизом цитоплазмы и фрагментацией клеточного содержимого на отдельные апоптотические тельца.

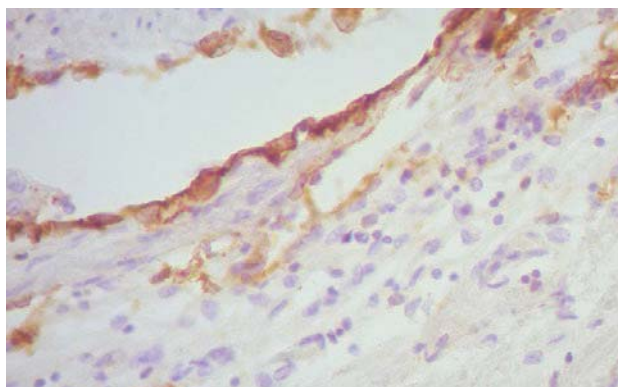


Рис. 1. Неравномерная экспрессия CD31 в эндотелиальных клетках артериолы почки, расширение межклеточных стыков у пациента с хроническим пиелонефрит. (Реакция с МКАТ CD31 JC 70A, x400).

При этом, если в цитоплазме эпителиальных клеток канальцев почки экспрессию маркера bcl-2 можно было оценить как умеренную и даже выраженную (+++), в интима сосудов почки, ка-

пилляров клубочков она была негативной (-), что расценивалось нами как проявление оксидативного стресса и неспособности к восстановлению целостности эндотелиального пласта (рис. 2).

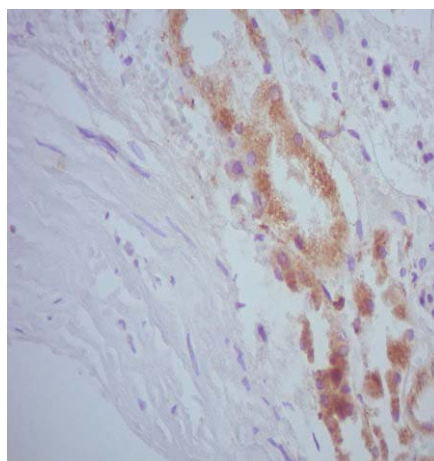
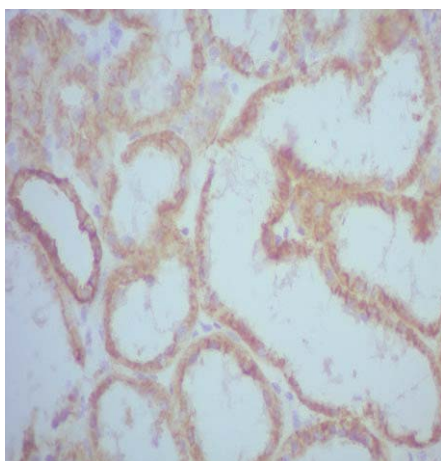


Рис. 2. Выраженная цитоплазматическая экспрессия bcl-2 в группе эпителиальных клеток канальцев почки (слева), отсутствие экспрессии bcl-2 в структурах стенки сосуда (справа) у пациента с хроническим пиелонефритом. (Реакция с МКАТ к bcl-2 (124), x400).

Уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), в структурах стенок сосудов почек демонстрировал сходную картину: фактор роста эндотелия либо не выявлялся вовсе, либо показывал слабую (+), и в единичных случаях, умеренную (++) иммунную реакцию (рис. 3). VEGF - биологически активная субстанция, способная запускать сигнальный каскад, стимулирующий рост и пролиферацию эндотелиальных клеток сосуда. После образования новых сосудов, VEGF выступает фактором выживаемости через подавление апоптоза эндотелиоцитов, и его уменьшение свидетельствует об усилении апоптоза эндотелия у обследованных.

Морфологическим выражением иммунного ответа при хронической патологии почек является инфильтрация стромы лимфоцитами, плазматическими клетками, тучными клетками и

макрофагами [3]. На нашем материале выявлялось от 4-8 до 10-12 мононуклеаров в поле зрения при увеличении 400. В части наблюдений преобладали клетки лимфоидного ряда, демонстрировавшие CD3+ статус. В некоторых случаях в интерстиции было отмечено большое количество плазматических CD38+ клеток. Уровень экспрессии CD38 молекул является маркером пролиферативной активности клеток иммунной системы, отражает способность к хемотаксии [9], их дефицит ассоциирован с восприимчивостью к бактериальным инфекциям и отражает уровень иммуносупрессии [5-7].

CD20+ лимфоциты, CD68+ макрофаги и тучные клетки, а также плазмциты в строме почек обнаруживались как свободно (рис. 4), так и в просвете и периваскулярном пространстве сосудов.

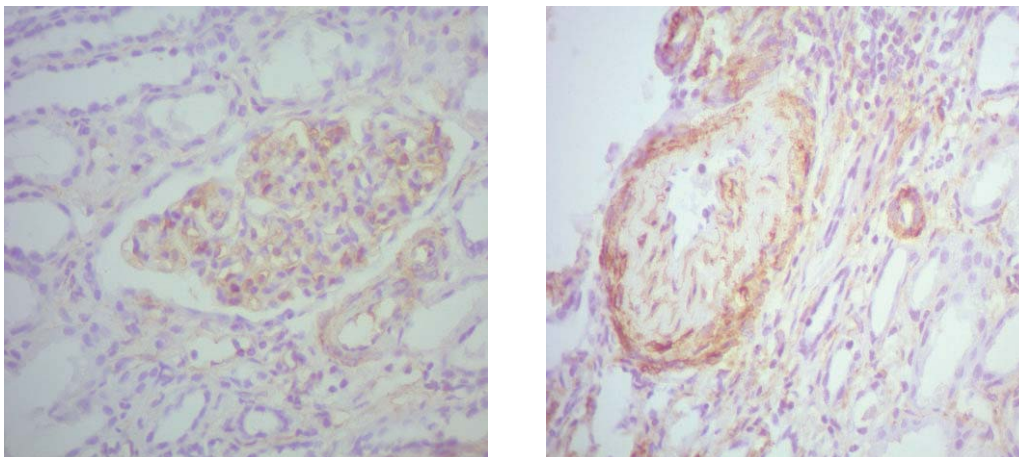


Рис. 3. Слабая экспрессия VEGF в капиллярах клубочка и стенке приводящей артериолы (слева), справа – умеренная реакция в стенке артерии у пациента с хроническим гломерулонефритом. (Реакция с МКАТ VEGF (VG1), x400).

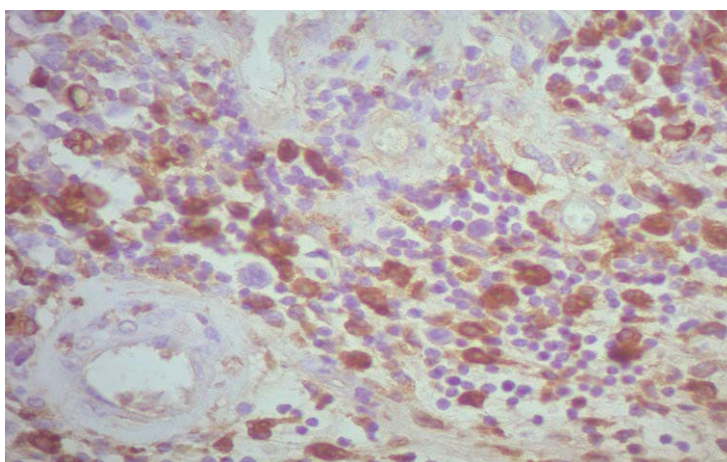


Рис. 4. CD68+ макрофаги и тучные клетки в периваскулярном воспалительном инфильтрате почки у пациента с хроническим пиелонефритом. (Реакция с МКАТ CD68, x400).

В основных стволах коронарных артерий и в крупных их ветвях обнаруживались признаки спазма и эндотелиальной дисфункции. Реакция с маркером эндотелиальных клеток в интима коронарных артерий была слабой, неравномерной, местами

комковатой, с обнажением широких межклеточных соединений (рис. 5). Клеточная инфильтрация как стенок артерий, так и стромы миокарда была крайне скудной и показывала плазмноклеточную дифференцировку (CD38+).

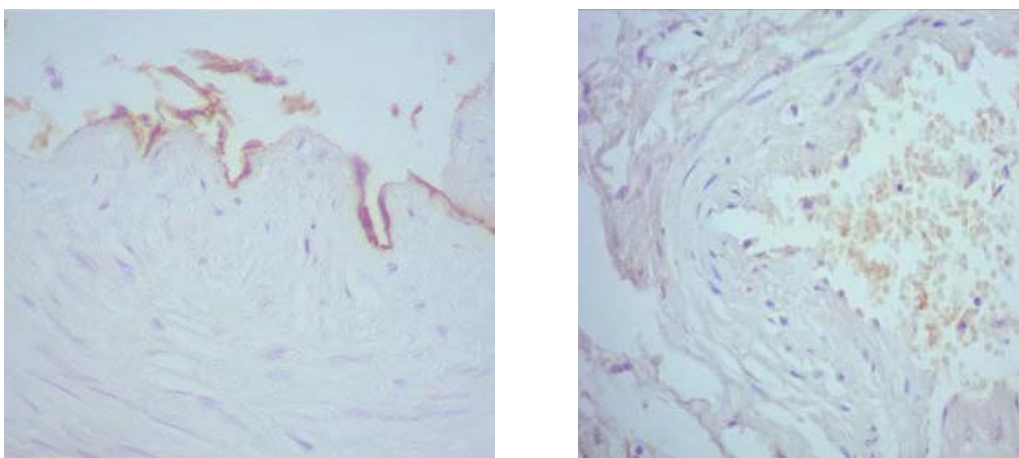


Рис. 5. Слабая неравномерная экспрессия CD31 в эндотелии коронарных артерий разного калибра у пациентов с ХБП. (Реакция с МКАТ CD31 JC 70A, x400).

В интима коронарных артерий и их ветвей воспалительный инфильтрат выявлялся в зонах отека,

деструкции стенки сосуда, причем в нем преобладали CD68+ гранулоциты – макрофаги и тучные клетки.

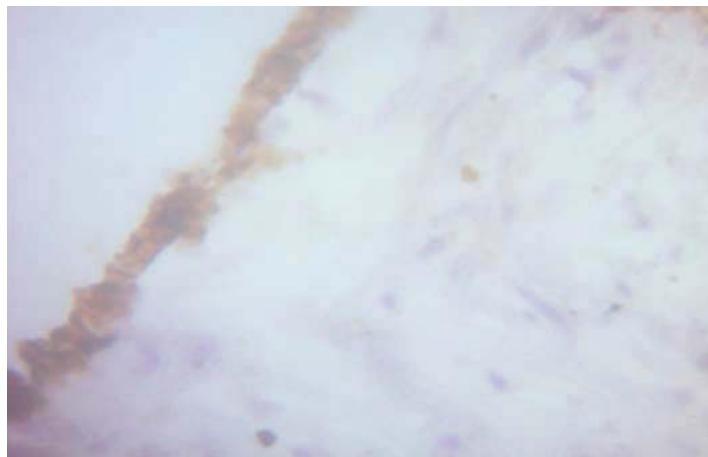


Рис. 6. Выраженная экспрессия CD31 в интима аорты пациентов с ХБП. (Реакция с МКАТ CD31 JC 70A, x800).

Эндотелий аорты состоял из крупных плоских одноядерных, полигональных клеток, расположенных на базальной мембране. Обнаруживались участки укрупнения сосудистых клеток, очажки десквамации. Реакция клеток эндотелия с CD31

была достаточно выраженной (рис. 6). Число воспалительных клеточных элементов в стенке аорты было немногочисленным, качественный состав инфильтрата, его расположение было аналогичным интима коронарных артерий (рис. 7).

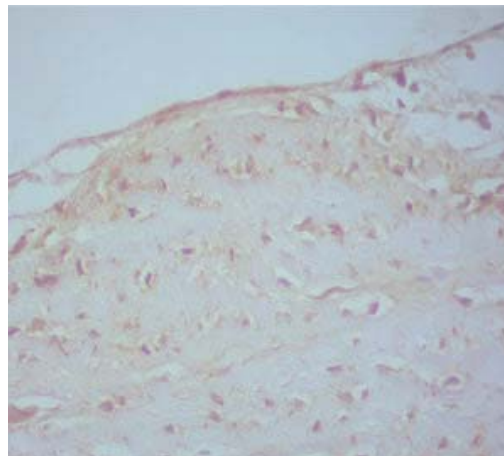
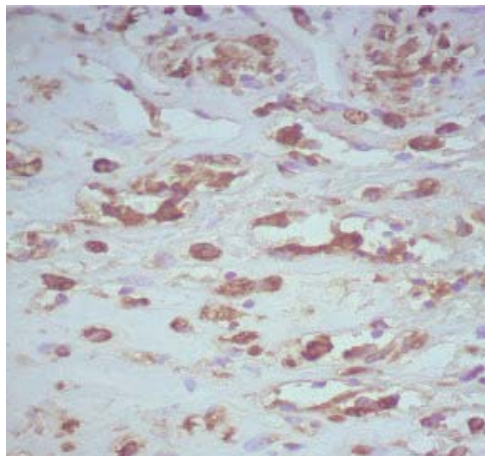


Рис. 7. CD68+ гранулоциты (слева), CD38+ лимфоциты интимы аорты (справа) у пациента с хроническим гломерулонефритом. (Реакция с МКАТ CD68 и CD38, x400).

О характере апоптоза в клетках интимы коронарных артерий и аорты можно было лишь косвенно по реакции с фактором роста эндотелия сосудов и bcl-2. Особенности реакции с фактором роста эндотелия напоминали таковую в артериолах и крупных сосудах почек. Белок антиапоптоза bcl-2 в данных структурах не выявлялся.

ВЫВОДЫ:

1. При обследовании полученных образцов ткани почек выявлялись очаги густой лимфоцитарной инфильтрации стромы, среди которых обнаруживались скопления склерозированных клубочков. Часть канальцев была в состоянии резкой атрофии с кистозным расширением просветов, истончением эпителия вплоть до нитевидного, с заполнением просветов гомогенным розовым коллоидоподобным содержимым (очаги «щитовидной почки»). Данные изменения соответствовали хроническому пиело- и гломерулонефриту.

2. Стенки большинства сосудов почек были неравномерно и циркулярно утолщены за счет умеренного и выраженного склероза. Эндотелиоциты интимы большей части сосудов и капилляров были уплощены. В некоторых случаях были выявлены выраженная десквамация и очаговые некрозы эндотелия со слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией.

3. В препаратах стенок сосудов (аорта, коронарные артерии) выявлялись патоморфологические изменения, с различным уровнем изменений эндотелия, субэндотелиального слоя, базальной мембраны. Признаками недостаточных регенераторных возможностей структурных элементов сосудистой стенки является слабая экспрессия фактора роста эндотелия сосудов VEGF и негативная (–) экспрессия маркера bcl-2 на фоне оксидативного стресса.

4. Морфологические изменения и нарушение функции почек, как следствие иммуновоспа-

лительной патологии, могут быть одной из основных причин развития сердечно-сосудистых осложнений.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / М.О. Колесник, І.І. Лапчинська, В.К. Ташук, О.І. Дядик, М.В. Кулизський. – Київ, 2010. – 224 с.
2. Лобода О.М. Взаємозв'язок процесів перекисного окислення ліпідів та хронічного запалення з атеросклеротичними змінами судин та показниками ендотеліальної дисфункції у хворих на ХХН II-III стадій / О.М. Лобода, І.В. Красюк, В.В. Алексеева и др. // Український журнал нефрології та діалізу. - 2015. - N1(45). - С.13-21.
3. Buske-Kirschbaum A. Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris / A. Buske-Kirschbaum, S. Kern, M. Ebrecht, D. H. Hellhammer // Brain Behav. Immun. – 2007. – Vol. 21, №1. – P. 92-99.
4. Chung E.Y. Regulation of cytokine production during phagocytosis of apoptotic cells / E.Y. Chung, S.J. Kim, X.J. Ma // Cell Research.- 2006.- Vol. 16.- P. 154-161.
5. Manjarrez-Orduño N. CD38 cross-linking enhances TLR-induced B cell proliferation but decreases IgM plasma cell differentiation / N. Manjarrez-Orduño, M. E. Moreno-García, K. Fink, L. Santos-Argumedo // Eur. J. Immunol. – 2007. – Vol. 37, №2. – P. 358-367.
6. Menges P. Surgical trauma and postoperative immune dysfunction / P. Menges, W. Kessler, C. Kloecker et al. // Eur. Surg. Res. – 2012. – Vol. 48, №4. – P. 180–186.
7. Moreno-García M.E. CD38 signaling regulates B lymphocyte activation via a phospholipase C (PLC)-gamma 2-independent, protein kinase C, phosphatidylcholine-PLC, and phospholipase D-dependent signaling cascade / M.E. Moreno-García, L.N. López-Bojórques, A. Zentella et al. // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, №5. – P. 2687-2695.
8. Palcev M.A. The molecular basis of apoptosis / M.A. Palcev // Journal of RAMS. - 2002.- Vol. 72, No. 1.- P. 13-21.
9. Sandoval-Montes C. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature T cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines / C. Sandoval-Montes, L. Santos-Argumedo // J. Leukoc. Biol. – 2005. – Vol. 77, №4. – P. 513-521.
10. Yamamoto S. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction / S. Yamamoto, Valentina Kon // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2009. – Vol. 18(3). – P.181-188.

Надійшла до редакції 25.07.2016
Прийнята до друку 29.08.2016

© Шіфріс І.М., Дудар І.О., Гончар Ю.І., Красюк Е.К., Прусський Ф.О., Буржинська І.В., 2016

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.14-089.819.1

І.М. ШІФРІС¹, І.О. ДУДАР¹, Ю.І. ГОНЧАР¹, Е.К. КРАСЮК², Ф.О. ПРУССЬКИЙ², І.В. БУРЖИНСЬКА² ТИП СУДИННОГО ДОСТУПУ НА ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ: УСКЛАДНЕННЯ ТА ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК VД СТАДІЇ

I.M. SHIFRIS¹, I.O. DUDAR¹, I.I. GONCHAR¹, E.K. KRASYUK², F. O. PRUSSKIY², I.V. BURHYNKA²

VASCULAR ACCESS OPTIONS AT HEMODIALYSIS THERAPY INITIATION: COMPLICATIONS AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES STAGE 5 D

¹Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

²Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Scientific and Practical Center of nephrology and dialysis

Ключові слова: судинний доступ, гемодіаліз, артеріовенозна фістула, центральний венозний катетер, ускладнення, виживання, пацієнти.

Key words: vascular access, hemodialysis, arteriovenous fistula, central venous catheter, complications, survival, patients.

Резюме. Принимая во внимание ежегодное увеличение диализной популяции внимание мировой медицинской общественности приковано к вопросам, связанным с улучшением выживаемости больных хронической болезнью почек VД ст. (ХБП VД ст.), умень-

Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@mail.ru