

© И.В.Мухин, В.Ю.Николенко, 2004
УДК 616.61-002.78:611.61

И.В. Мухин, В.Ю. Николенко

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ ¹

I.V. Mukhin, V.Yu. Nikolenko

MORPHOLOGICAL ALTERATIONS IN THE KIDNEYS IN GOUTY GLOMERULONEPHRITIS

Кафедры терапии и профболезней Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ заключалась в анализе морфологических изменений почек при подагрическом гломерулонефрите на основании прижизненных исследований биоптатов почек больных и секционных данных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Выполнено 28 гистологических исследований почечной ткани, из них нефробиопсия проведена у 21 больного (1-я группа). В 7 случаях изучали секционный материал людей, умерших от почечной недостаточности (2-я группа). Проведена оценка морфологических изменений почечной ткани при подагрическом гломерулонефрите. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что изменения почек пациентов 1-й группы соответствуют очаговому мезангиальному пролиферативному (62%) и мезангиокапиллярному гломерулонефриту (28,6%). При обоих морфологических формах гломерулонефрита наблюдается резко выраженный тубулоинтерстициальный компонент. Изменения почек во 2-й группе отражают нефроангиосклеротические процессы. Степень выраженности изменений почечной ткани зависит от длительности заболевания. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с подагрой различных вариантов гломерулярных повреждений почек с резко выраженным тубулоинтерстициальным компонентом.

Ключевые слова: морфологические изменения, подагрический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to analyze morphological alterations in the kidneys in gouty glomerulonephritis using investigations of biopsies of living patients and sectional findings. **PATIENTS AND METHODS.** There were 28 histological examinations of the renal tissue, nephrobiopsy was performed in 21 of the patients (1st group). In 7 cases the sectional material was studied taken from corpses of people dead from renal failure (2nd group). Morphological alterations in the renal tissue in gouty glomerulonephritis were assessed. **RESULTS.** It was found that the alterations in the kidneys of the first group patients corresponded to focal mesangial proliferative (62%) and mesangiocapillary glomerulonephritis (28.6%). Both morphological forms of glomerulonephritis are accompanied by a sharply pronounced tubulointerstitial component. Alterations in the kidneys of the second group reflected nephroangiosclerotic processes. The degree of the alterations in the renal tissue depended on the duration of the disease. **CONCLUSION.** The data obtained suggest the presence of different variants of glomerular lesions of the kidneys with a sharply pronounced tubulointerstitial components in patients with gout.

Key words: morphological alterations, gouty glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость подагрой мужского населения за последние десятилетия неуклонно увеличивается. В странах Западной Европы и США подагрой болеют около 2% взрослого населения, а среди мужчин старше 55 лет – более 6% [1-2]. Распространенность подагры в г. Киеве (из расчета на 10 тыс. населения) в 1997–2000 годах составила соответственно 5,81 – 10,0 – 8,74 [3]. Частота развития гиперурикемии в общей популяции колеблется от 5 до 12% [4], а ежегодная трансформация бессимптомной гиперурикемии в манифестную подаг-

ру составляет в среднем 2,7-12% [5].

Суставно-висцеральная форма является наиболее частым проявлением подагры и наблюдается более чем в 50% случаев [2]. Нефропатия является самым частым осложнением подагры, а морфологические признаки поражения почек имеют место у 23–100% больных уже в дебюте заболевания (в гиперурикозурическую стадию) [1,2,6]. Важность изучения этого аспекта заключается в том, что формирование подагрической нефропатии фактически определяет дальнейшую судьбу больного, поскольку прогрессирование почечного синдрома и развитие почечной недостаточности приводит к неминуемой смерти у 18-25% пациентов [7]. Протеинурия выявляется у 20-40% больных подагрой, тогда как гипертензия более чем у 40% [1, 2, 7]. Ведущая роль в формировании ги-

¹ Редколлегия будет признательна заинтересованным специалистам, пожелавшим высказаться на страницах нашего журнала о допустимости и целесообразности использования термина «подагрический гломерулонефрит», который, насколько нам известно, не упоминается в ведущих международных руководствах по нефрологии.

Таблица 1

**Частота морфологических признаков поражения почек
при подагрическом гломерулонефрите**

Морфологические признаки	Частота морфологических признаков в 1-й группе (n=21)	Частота морфологических признаков во 2-й группе (n=7)	Всего (n=28)
Увеличение клубочков в размерах	11 (52,3%)	2 (28,6%)	13 (46,4%)
Неравномерность кровенаполнения клубочков	8 (38,0%)	1 (14,3%)	9 (32,1%)
Гиалиноз клубочков	11 (52,3%)	7 (100%)	17 (60,7%)
Пролиферация эндотелиальных клеток	6 (28,6%)	2 (28,6%)	8 (29,6%)
Пролиферация мезангиальных клеток	16 (76,2%)	2 (28,6%)	18 (64,3%)
Утолщение базальной мембраны	14 (66,7%)	-	14 (50,0%)
Увеличение мезангиального матрикса	13 (61,9%)	-	13 (46,4%)
Утолщение капиллярных петель	6 (28,6%)	1 (14,3%)	7 (25,0%)
Склероз капсулы клубочка	5 (23,8%)	2 (28,6%)	7 (25,0%)
Пролиферация эпителия капсулы	1 (4,7%)	1 (14,3%)	2 (7,1%)
Склероз стромы	19 (90,5%)	4 (57,1%)	23 (82,1%)
Лимфоцитарные инфильтраты в строме	8 (38,1%)	4 (57,1%)	12 (42,9%)
Наличие тофусов в мозговом слое почки	2 (9,5%)	2 (28,6%)	4 (14,2%)
Истончение паренхимы	3 (14,3%)	3 (42,8%)	6 (21,4%)
Склероз мелких сосудов	8 (38,1%)	2 (28,6%)	10 (35,7%)
Гиалиноз мелких сосудов	2 (9,5%)	5 (71,4%)	7 (25,0%)
Плазматическое пропитывание сосудов	6 (28,6%)	2 (28,6%)	8 (28,6%)
Наличие гиалиновых цилиндров в просветах канальцев	1 (4,7%)	-	1 (3,5%)
Атрофия канальцев	2 (9,5%)	2 (28,6%)	4 (14,2%)
Наличие внутриканальцевых кристаллов уратов	-	3 (42,8%)	3 (10,7%)
Некроз канальцев	9 (42,8%)	4 (57,1%)	13 (46,4%)
Признаки хронического пиелонефрита	1 (4,8%)	2 (28,6%)	3 (10,7%)

пертензии и запуске процесса развития гломерулярных повреждений при подагре принадлежит уратному интерстициальному нефриту [7-9].

Термин «подагрическая нефропатия» является собирательным понятием, включающим разнородные по клиническим, биохимическим и морфологическим проявлениям поражения почек от уrolитиаза до иммунокомплексного гломерулонефрита, существование которого при подагре признается многими авторами [2,5,9,10]. Эта разновидность нефропатии встречается в среднем у 10-18% больных, и в ряде случаев протекает с нефротическим синдромом (6,8%) [11].

Цель настоящей работы заключалась в анализе морфологических изменений почек при подагрическом гломерулонефрите на основании прижизненных исследований биоптатов почек больных и секционных данных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выполнено 28 гистологических исследований почечной ткани, из них нефробиопсия проведена у 21 больного (1-я группа). В 7 случаях изучали секционный материал людей, умерших от почечной недостаточности (2-я группа). Разграничение на группы проводили для получения максимума информации о морфологической эволюции, происходящей в почках на разных стадиях одного процесса.

Биопсийный и секционный материал подвергали стандартной обработке, но фиксацию проводили этиловым спиртом ввиду хорошей

растворимости кристаллов мочевой кислоты при обычных методах фиксации и невозможности в связи с этим их идентификации при последующей микроскопии. Срезы почечной ткани окрашивали гематоксилином и эозином, ставили ШИК-реакцию. Гистологические препараты изучали посредством световой микроскопии.

Первая группа включала 18 мужчин и 3 женщины, средний возраст которых составил $48,2 \pm 0,7$ лет, во второй группе все были мужского пола, а средний возраст составил $52,6 \pm 0,9$ лет. Средняя продолжительность заболевания в группе больных составила $13,2 \pm 0,7$ года, в группе умерших $16,5 \pm 3,2$ лет. Нефротический синдром наблюдался у 4 больных: у 3-х в 1-й группе (при этом развитие нефротического синдрома в двух случаях опережало дебют суставного) и 1 – во 2-й. Уровень урикемии в 1-й группе больных составил $560,5 \pm 36,8$ мкмоль/л, а в группе умерших $780,3 \pm 73,5$ мкмоль/л (результаты получены из медицинской документации). Артериальная гипертензия в 1-й группе наблюдалась у 2 (9,5%) пациентов, а во 2-й у 7 (100%).

Критерии отбора больных и секционного материала. Критерии включения в исследование больных 1-й группы: наличие признаков соответствующих «определенной» подагре, протеинурия более 0,5 г/сутки, корригируемая гипертензия.

Отбор секционного материала во 2-ю группу производился по следующим прижизненным анамнестическим и лабораторным критериям, взятым из медицинской документации: наличие критери-

Таблица 2

**Частота морфологических изменений в 1-й группе
в зависимости от длительности заболевания**

Морфологические признаки	Длительность заболевания		
	до 10 лет	10-15 лет	более 15 лет
Увеличение клубочков в размерах	6 (28,5%)	4 (19,0%)	1 (4,8%)
Неравномерность кровенаполнения клубочков	4 (19,0%)	3 (14,3%)	1 (4,8%)
Гиалиноз клубочков	2 (9,5%)	2 (9,5%)	7 (33,3%)
Пролиферация эндотелиальных клеток	4 (19,0%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)
Пролиферация мезангиальных клеток	8 (38,1%)	6 (58,5%)	2 (9,5%)
Утолщение базальной мембраны	8 (38,1%)	4 (19,0%)	2 (9,5%)
Увеличение мезангиального матрикса	5 (23,8%)	5 (23,8%)	3 (14,3%)
Утолщение капиллярных петель	4 (19,0%)	2 (9,5%)	-
Склероз капсулы клубочка	-	1 (4,8%)	4 (19,0%)
Пролиферация эпителия капсулы	-	1 (4,8%)	-
Склероз стромы	3 (14,3%)	7 (33,3%)	9 (42,8%)
Лимфоцитарные инфильтраты в строме	4 (19,0%)	4 (19,0%)	-
Наличие тофусов в мозговом слое почки	-	2 (9,5%)	-
Истончение паренхимы	-	-	3 (14,3%)
Склероз мелких сосудов	2 (9,5%)	2 (9,5%)	4 (19,0%)
Гиалиноз мелких сосудов	-	-	2 (9,5%)
Плазматическое пропитывание сосудов	2 (9,5%)	4 (19,0%)	-
Наличие гиалиновых цилиндров в просветах канальцев	1 (4,8%)	-	-
Атрофия канальцев	-	-	2 (9,5%)
Наличие внутриканальцевых кристаллов уратов	-	-	-
Некроз канальцев	2 (9,5%)	2 (9,5%)	5 (23,8%)
Признаки хронического пиелонефрита	1 (4,8%)	3 (14,3%)	4 (19,0%)

ев, соответствующих «определенной подагре», протеинурия более 0,5 г/сутки, наличие гипертензии и почечной недостаточности.

Критерии исключения из исследования в 1-й группе: уролитиазный тип подагрической нефропатии и острая моче-кислая блокада в анамнезе и статусе, клинико-лабораторные признаки почечной недостаточности, бессимптомной бактериурии, пиелонефрита и другой первичной патологии почек, плохо контролируемая гипертензия, сонографические признаки сморщивания почек

(истончение паренхимы, снижение кортико-медуллярного соотношения, уменьшение размеров).

Критерии, исключающие подбор материала во 2-й группе: наличие первичного заболевания почек, уролитиазного типа подагрической нефропатии и вторичного амилоидоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты морфологического исследования почек больных и умерших представлены в табл. 1. Анализ результатов показал, что наиболее частыми морфологическими признаками поражения почек в 1-й группе были: увеличение нефронов в размерах и их неравномерное кровенаполнение, пролиферация эндотелиальных и мезангиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса, утолщение базальной мембраны.

У 90,5% больных 1-й группы встречались лимфо- и гистиоцитарные инфильтраты, а также признаки склерозирования стромы. Значительно реже наблюдались сосудистые повреждения – склероз и плазматическое пропитывание сосудов мелкого и среднего калибра. Тофусы в мозговом слое почек встречались редко, что соответствует данным литературы [11]. Это обусловлено тем, что они располагаются более глубоко в мозговом слое почки, что делает их малодоступными для биопсийной иглы, в связи с чем при секционном исследовании почек они выявляются чаще.

Гломерулярные изменения в 1-й группе встречались в 90,6% случаев. Структурные изменения

у 62% больных соответствовали очаговому мезангиальному пролиферативному гломерулонефриту. В 28,6% случаях наблюдался мезангиокапиллярный гломерулонефрит. В 100% случаев имел место выраженный тубулоинтерстициальный нефрит.

Несмотря на жесткий отбор больных, с исключением у них по клиническим, лабораторным и сонографическим признакам инфекции мочевыводящих путей, отмечается отчетливое увеличение частоты гистологических признаков пиелонефрита по мере увеличения длительности заболевания.

Результаты исследования почек 2-й группы показали существенное (в сравнении с 1-й группой) преобладание гиалиноза клубочков (100%), наличие выраженных склеротических процессов и инфильтратов в строме, сосудистых и канальцевых изменений. Приведенные результаты морфологического исследования почек 2-й группы в большей степени отражают нефросклеротические процессы, клиническими проявлениями которых при жизни больных явились артериальная гипертензия и почечная недостаточность.

Данные о частоте морфологических изменений почек 1-й и 2-й групп в зависимости от длительности заболевания представлены в табл. 2 и 3. Как свидетельствуют эти результаты, наблюдается некая временная трансформация признаков поражения почек. Так, если в первые 10 лет преобладают пролиферативные процессы, то после 10 лет они сменяются склеротическими, мак-

**Частота морфологических изменений во 2-й группе
в зависимости от длительности заболевания**

Морфологические признаки	Длительность заболевания		
	до 10 лет	10-15 лет	более 15 лет
Увеличение клубочков в размерах	2 (28,6%)	-	-
Неравномерность кровенаполнения клубочков	-	1 (14,3%)	-
Гиалиноз клубочков	-	2 (28,6%)	5 (71,4%)
Пролиферация эндотелиальных клеток	2 (28,6%)	-	-
Пролиферация мезангиальных клеток	1 (14,3%)	1 (14,3%)	-
Утолщение базальной мембраны	-	-	-
Увеличение мезангиального матрикса	-	-	-
Утолщение капиллярных петель	1 (14,3%)	-	-
Склероз капсулы клубочка	-	2 (28,6%)	-
Пролиферация эпителия капсулы	1 (14,3%)	-	-
Склероз стромы	-	1 (14,3%)	3 (42,8%)
Лимфоцитарные инфильтраты в строме	2 (28,6%)	2 (28,6%)	-
Наличие тофусов в мозговом слое почки	2 (28,6%)	-	-
Истончение паренхимы	-	1 (14,3%)	2 (28,6%)
Склероз мелких сосудов	-	2 (28,6%)	-
Гиалиноз мелких сосудов	1 (14,3%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)
Плазматическое пропитывание сосудов	1 (14,3%)	1 (14,3%)	-
Наличие гиалиновых цилиндров в просветах канальцев	-	-	-
Атрофия канальцев	-	1 (14,3%)	1 (14,3%)
Наличие внутриканальцевых кристаллов уратов	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)
Некроз канальцев	-	-	3 (42,8%)
Признаки хронического пиелонефрита	2 (28,6%)	-	-

симум которых наблюдается в более поздние сроки. При этом преобладают склероз стромы, гиалиноз и запустевание нефронов, гиалиноз артерий мелкого и среднего калибра, некроз и атрофия ка-

деляют два основных патогенетических звена развития гломерулярного повреждения. Во-первых, при подагре развивается порочный круг, при котором гиперурикемия способствует увеличению почечного

нальцевого аппарата. Указанные признаки достигли своего максимального проявления во 2-й группе, что соответствует клинико-морфологическим признакам нефросклероза и почечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные данные, полученные при моделировании гиперурикемии у белых беспородных крыс показали вторичность гломерулярных изменений, зависящих от состояния пуринового обмена [12]. В настоящее время вы-

деляют два основных патогенетических звена развития гломерулярного повреждения. Во-первых, при подагре развивается порочный круг, при котором гиперурикемия способствует увеличению почечного сосудистого сопротивления, что приводит к понижению ренального кровотока и уменьшению экскреции уратов. Это в свою очередь способствует их преципитации в межтубулярном веществе почки и развитию интерстициального нефрита [11]. Развитие ишемии ткани почки приводит к активации ренин-ангиотензиновую систему, конечным результатом чего является развитие ренин-зависимой гипертензии у 45-67% пациентов [11], которая в свою очередь является одним из факторов прогрессирования почечной патологии. Во-вторых, гиперурикемия и в большей степени гиперурикозурия являются факторами,

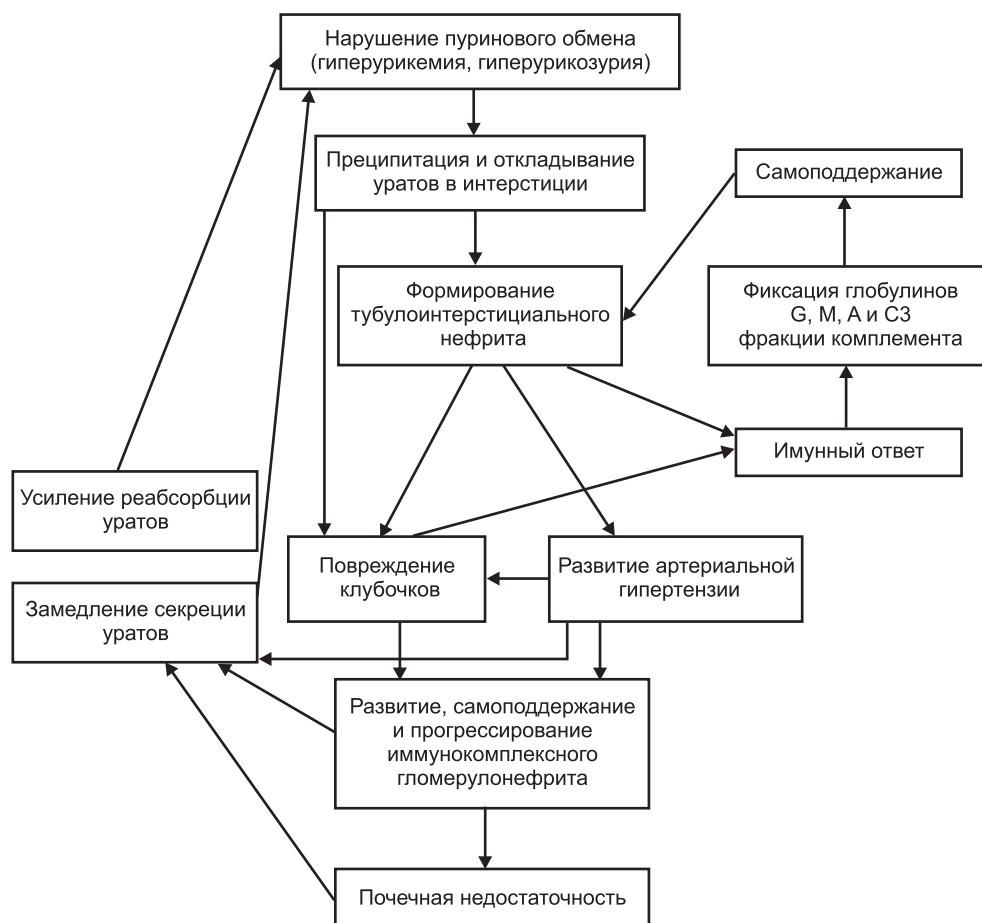


Схема патогенеза подагрического иммунокомплексного гломерулонефрита.

вызывающими уратное повреждение почек с изменением их антигенной структуры и последующим запуском системы аутоиммунизации и самоподдержания иммунопатологического процесса, конечным результатом которого является формирование и прогрессирование иммунокомплексного гломерулонефрита, при котором наиболее часто выявляют фиксированные на базальной мембране IgG и IgM [9, 11, 13, 14]. Этот процесс представлен схематично. Полагают, что запуск извращенного иммунного ответа и развитие гломерулонефрита осуществляется только после преципитации уратов в интерстиции и формирования тубулоинтерстициального нефрита [9, 13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Полученные результаты в 1-й группе свидетельствуют о нерезко выраженных гломерулярных и более значительных тубулоинтерстициальных, склеротических и сосудистых изменениях почек.

2. Светооптические изменения почек пациентов 1-й группы в подавляющем большинстве характерны для очагового мезангиального пролиферативного (62%) и в меньшей степени для мезангиокапиллярного гломерулонефрита (28,6%). При обеих морфологических формах гломерулонефрита наблюдается резко выраженный тубулоинтерстициальный компонент.

3. Морфологические изменения почечной ткани во 2-й группе характерны для нефроангиосклеротических процессов, которые явились морфологическим субстратом развития артериаль-

ной гипертензии, почечной недостаточности и смерти больных.

4. Степень выраженности изменений почечной ткани зависит от продолжительности заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Насонова ВА, Бунчук НВ, ред. *Ревматические болезни*. Медицина, М., 1997; 364-365
2. Витворт ДжА., Лоренс ДжР, ред. *Руководства по нефрологии*. Медицина, М., 2000; 122-162
3. Тер-Вартаньян СХ. Состояние и перспективы ревматологической службы Киева. *Doctor* 2002; (2): 84-86
4. Донсков АС, Факина ЗМ, Голубь ГВ и др. Нарушение пуринового обмена у больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 1998; (10): 40-43.
5. Мухин НА, Балкаров ИМ, Лебедева МВ. Подагра – старые и новые проблемы. *Рос Мед Журнал* 1998 (4): 18-23.
6. Федорова НЕ, Григорьева ВД. Подагра: современные представления. Лечение на разных этапах заболевания. *Клин мед* 2002; (2): 9-13
7. Бунчук НВ. Фармакотерапия подагры. *Рус Мед Журнал* 2000 (9): 392-395
8. Бугаева НВ, Балкаров ИМ. Артериальная гипертония и нарушение пуринового обмена. *Тер арх* 1996 (1): 36-39.
9. Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей* Медицина, М., 2000; 422-428
10. Мухин НА, Балкаров ИМ, Шоничев ДГ, Лебедева МВ. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. *Тер арх* 1999 (6): 23-27
11. Синяченко ОВ, Баринев ЭФ. *Подагра*. Донецчина, Донецк, 1994; 246
12. Мухин ИВ, Игнатенко ГА. Морфологические и биохимические изменения при первичном и подагрическом гломерулонефритах в эксперименте. *Нефрология* 2001; (4): 77-80
13. Ichida K, Hikita M, Hosoya T. Hyperuricemia and the kidney. *Nippon rinsho* 1996; 54(12): 3277-3282
14. Perazella MA. Lead and the kidney: nephropathy, hypertension, and gout. *Conn Med* 1996; 60 (9): 521-526

Поступила в редакцию 22.01.2003 г.