

Синяченко О.В.¹, Егудина Е.Д.², Бевзенко Т.Б.³, Ермолаева М.В.¹, Дядык Е.А.⁴, Яковленко В.В.¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

²ГУ «Днепропетровская медицинская академия», г. Днепр, Украина

³ГУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, г. Киев, Украина

⁴Национальная медицинская академия последилового образования им. П.А. Шупика, г. Киев, Украина

Изменения эндотелия сосудов почек и показатели эндотелиальной васкулярной дисфункции при системных аутоиммунных ревматических болезнях

For cite: Pochki. 2017;6:40-6. doi: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93783

Резюме. Целью работы стала оценка характера морфологических изменений эндотелия капилляров и артериол почек при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, геморрагическом васкулите и микроскопическом полиангиите, связи с клинико-лабораторными факторами течения заболеваний и влияния системной эндотелиальной дисфункции сосудов. Последняя в этих группах больных соответственно имеет место в 39, 35, 52 и 100 % случаев, участвуя в патогенетических построениях нефропатии, тесно связана с системными клинико-инструментальными проявлениями ангиопатии, а пролиферацию эндотелия капилляров и артериол почек, отложения в нем иммуноглобулинов и компонентов комплемента в зависимости от нозологических форм системных аутоиммунных ревматических заболеваний определяют уровни в крови сосудистого эндотелиального фактора роста, эндотелина-1, гомоцистеина, E- и P-селектинов.

Ключевые слова: ревматические болезни; почки; эндотелий; сосуды; функция

Введение

Системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), геморрагический васкулит Шенлейна — Геноха (ВШГ) и микроскопический полиангиит (МПА) объединены в группу системных аутоиммунных ревматических заболеваний (СРЗ) [11, 13, 15], распространенность которых повсеместно растет [21]. Общностью этих болезней считается наличие в крови различных аутоантител [26] и изменений со стороны сосудов почек [2]. Ангиопатия является одним из основных проявлений СКВ [3, 17] и РА [1, 5, 10], а что касается больных ВШГ и МПА, то воспалительный сосудистый процесс фигурирует уже в самом определении названий заболеваний [12, 22].

Патогенез повреждений сосудов почек при волчаночном и ревматоидном гломерулонефритах

(ВГН и РГН) остается изученным недостаточно [20, 25], хотя тяжесть такой васкулопатии определяет прогноз как СКВ [23], так и РА [18]. Сказанное в полной мере относится и к пациентам, страдающим ВШГ и МПА [14, 24].

Необходимо отметить, что для СРЗ свойственны нарушения функции эндотелия сосудов [6, 27] с гиперпродукцией сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), эндотелина-1 (ET1) и E-селектина (ESel) [4, 16]. Эти процессы играют немаловажную роль в повреждении при СРЗ клубочковых капилляров и артериол почек [7], что доказано экспериментальными исследованиями на животных [19]. В первую очередь именно почечный эндотелий реагирует на системную эндотелиальную дисфункцию сосудов (ЭДС) в организме больных [8, 9]. Вместе с тем характер морфологических из-

менений эндотелия капилляров и артериол почек при СКВ, РА, ВШГ и МПА изучен недостаточно, требуют выяснения патогенетические механизмы сосудистой депозиции иммунных компонентов, взаимосвязь с клинико-лабораторными факторами течения заболеваний и влияние системной ЭДС. Сказанное стало целью и задачами данного исследования.

Материалы и методы

Проанализированы результаты нефробиопсии и данные лабораторного исследования эндотелиальной функции сосудов у 94 больных с СРЗ, среди которых 41 человек страдал СКВ, 17 — РА, 24 — ВШГ и 12 — МПА. Соотношение мужчин и женщин в этих группах составило соответственно 1 : 7, 1 : 2, 2 : 1 и 1 : 3, средний возраст обследованных — $37,60 \pm 1,63$, $50,10 \pm 2,33$, $27,50 \pm 2,19$ и $40,50 \pm 3,70$ года, длительность заболевания от его манифестации — $11,90 \pm 1,28$, $12,40 \pm 1,99$, $10,20 \pm 1,77$, $4,00 \pm 1,02$ года, распределение пациентов по I, II и III степени активности патологического процесса — 1 : 2 : 3, 1 : 2 : 2, 2 : 1 : 1, 1 : 2 : 9. При СКВ хроническое течение встречалось в 5 раз чаще, чем подострое, при РА соотношение I : II : III : IV стадий болезни было как 2 : 9 : 5 : 1, показатель активности артрита DAS составил $4,90 \pm 0,30$ о.е., а индекс Лансбури — $155,80 \pm 13,35$ балла, при ВШГ сугубо почечная форма заболевания, кожно-суставно-почечная, кожно-почечная, суставно-почечная, кожно-суставно-абдоминально-почечная, кожно-абдоминально-почечная, суставно-абдоминально-почечная и абдоминально-почечная по частоте соотносились 20 : 13 : 11 : 8 : 6 : 3 : 2 : 1. Клиническими сосудистыми проявлениями СРЗ считали наличие кожной пурпуры, телеангиэктазий, капилляритов кистей и стоп, антифосфолипидного синдрома, синдрома Рейно, увеита, хейлита, лейкоцитокластической энантемы, периферической вазонейропатии, дисциркуляторной энцефалопатии и легочной гипертензии, степень которых оценивали в баллах от 1 до 3 (с градациями «минимальная», «умеренная», «выраженная»). Изучали индекс клинического течения ангиопатии (Ω) по формуле: $\Omega = (\Sigma : E) \times \sqrt{Y}$, где Σ — сумма баллов всех клинических признаков СРЗ, E — число признаков, Y — степень активности заболевания.

Больным выполняли эхокардиографию (Acuson-Aspen-Siemens, Германия, и HD-11-XE-Philips, Нидерланды), ультразвуковую доплерографию плечевых артерий (Aplia-XG-Toshiba, Япония) и биомикроскопию сосудов конъюнктивы (шелевая лампа Haag-Streit-Bern-900, Швейцария). Определяли также инструментальный сосудистый индекс (Ψ), при этом средний показатель у больного (X) с его стандартным отклонением (ς) оценивали в 1 балл в случаях $X + \varsigma$, при $X + \varsigma \leftrightarrow X + 2\varsigma$ — в 2 балла, при $X + 2\varsigma \leftrightarrow X + 3\varsigma$ — в 3 балла, при $X + 3\varsigma$ — в 4 балла. Высчитывали Ψ на одного больного по фор-

муле: $\Psi = (A + 2B + 3G + 4\Delta) : E$, где A , B , G , Δ — число больных соответственно с 1, 2, 3 и 4 баллами, E — число показателей, среди которых учитывалось следующие: среднее периферическое артериальное и легочное давление, периферическое и легочное сосудистое сопротивление, сосудистый вегетативный индекс, диаметр устья аорты, исходный диаметр (ДИ) плечевой артерии и ее диаметр во время вазодилатации (ДВ), степень вазодилатации, индекс напряжения сосудистой стенки, интравазальный, вазальный и экстравазальный конъюнктивальные индексы.

С помощью биохимического анализатора Olympus-AU-640 (Япония) исследовали в крови концентрации креатинина, иммуноглобулина (Ig) A и ревматоидного фактора (RF), иммуноферментным методом (ридер PR2100 Sanofi diagnostic pasteur, Франция) изучали уровни антител к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (aDNA), кардиолипину (aCL), циклическому цитруллинному пептиду (aCCP), показатели VEGF, ET1, тромбосана A2 (TxA2), гомоцистеина (HCys), простациклина (Pgl2), циклического гуанозинмонофосфата (cGMP), ESeI, P-селектина (PSeI), а иммуноблотовым методом (аппарат Euroline-Euroimmun, Германия) определяли параметры антинуклеарного фактора (ANF) и антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) — к миелопероксидазе (aMP) и протеиназе-3 (aP3). Серопозитивность СКВ по наличию ANF встречалась у 85,4 % от числа больных, по aDNA — у 68,3 % и по aCL — у 31,7 %, серопозитивность РА по RF (> 14 МЕ/мл) — у 53 % и по aCCP (> 17 Е/мл) — у 94,1 %, серопозитивность ВШГ по IgA (> 3 ммоль/л) — у 41,7 % и по RF — у 29,2 %, серопозитивность МПА по ANCA была во всех случаях, а соотношение aMP к aP3 составило 5 : 1. Во время оценки функционального состояния почек использовалось определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта — Голта. Для изучения интегрального показателя ЭДС (Θ) высчитывали степень изменения (Δ) показателей вазоконстрикторов — VEGF, ET1 и TxA2, а также вазодилататора Pgl2 по формуле: $X = [(P_1 - P_2) : \varsigma]^2$, где P_1 и P_2 — показатели у больных и здоровых, ς — стандартное отклонение у здоровых. Θ определяли по формуле: $\Theta = \sqrt{(K + \Lambda + M) : N}$, где K — VEGF, Λ — ET1, M — TxA2, N — Pgl2 (ЭДС диагностировали при $\Theta > 5$ о.е.). В качестве контроля лабораторные показатели исследованы у 30 практически здоровых людей (13 мужчин и 17 женщин в возрасте 18–65 лет).

Нефробиопсию выполняли на фоне атаралгии под контролем ультразвукового исследования почки. Использовалась методика True-Cut («настоящего среза») с применением высокоскоростного пистолета Biopsy-Bard. Гистологические срезы почек окрашивали гематоксилином-эозином, альциановым синим (на гликопротеиды) и по Ван Гизону (коллагеновые и эластические волокна),

ставилась PAS-реакция. Кроме того, проводили иммуноферментный (с пероксидазной меткой) и иммунофлюоресцентный методы исследования тканей почек. Изучали отложения IgA, IgG, IgM, C3- и Cq1-компонентов комплемента. Микроскопическое исследование осуществляли на микроскопах Olympus-AX40 и Olympus-AX70-Provis с цифровой видеокамерой Olympus-DP50. Поражение отдельных почечных структур (клубочков, канальцев, стромы, сосудов) оценивали в баллах (от 0 до 3). При этом подсчитывали средний показатель повреждений (θ) по формуле: $\theta = (\alpha + 2\beta + 3\gamma) : (\alpha + \beta + \gamma + \delta)$, где α, β, γ — число больных с 1, 2 и 3 баллами, а δ — число больных с отсутствием данного признака.

Биопсия почки проведена только пациентам с наличием протеинурии; нефротический синдром был у 4 больных СКВ и соответственно у 2 РА и ВШГ. Соотношение ХБП I, II, III и IV стадий при СКВ составило 10 : 7 : 2 : 1, при РА — 9 : 5 : 2 : 1, при ВШГ — 4 : 4 : 1 : 1, при МПА — 5 : 4 : 2 : 1, а средняя СКФ в этих группах оказалась примерно одинаковой, составляя $96,10 \pm 4,17$, $97,00 \pm 7,35$, $100,70 \pm 3,61$, $88,40 \pm 7,12$ мл/мин/1,73 м². При РА из разработки исключены пациенты с вторичным АА-амилоидозом почек, а в группу обследования вошли лица, страдающие РГН в соотношении мезангиопролиферативный к мезангиокапиллярному РГН как 2 : 1. Распределение частоты II : III : V : IV классов ВГН составляло 1 : 2 : 4 : 13, а V : VI : IV : III : II типов геноховского гломерулонефрита (ГГН) при ВШГ — 1 : 3 : 4 : 6 : 10. Следует подчеркнуть, что у всех 94 обследованных пациентов с СРЗ имели место тубулоинтерстициальные изменения в почках.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена путем компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica

StatSoft, США). Оценивали средние значения (\bar{X}), их стандартные отклонения (σ) и ошибки (μ), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла (τ), критерии дисперсии Брауна — Форсайта (BF), множественной регрессии (R), Стьюдента, Уилкоксона — Рао (WR), Макнемара — Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и обсуждение

Обращал на себя внимание факт определенных количественных отличий характера сосудистых повреждений почек при отдельных СРЗ. Так, θ у больных РА составил $0,430 \pm 0,050$ о.е., в случаях ВШГ — $0,690 \pm 0,059$ о.е., СКВ — $0,890 \pm 0,043$ о.е., МПА — $1,010 \pm 0,130$ о.е. При этом ЭДС констатирована у 35,3, 51,9, 39 и 100 % от числа обследованных, а θ составил $4,50 \pm 0,36$, $5,30 \pm 0,35$, $4,80 \pm 0,14$ и $6,50 \pm 0,55$ о.е. Таким образом, наименее существенные сосудистые изменения наблюдались при РА, а самые выраженные — при МПА. Только группы больных МПА и СКВ не отличались между собой по частоте иммунных депозитов в сосудах почек, что продемонстрировал выполненный анализ Макнемара — Фишера.

Частота отдельных морфологических признаков поражения эндотелия сосудов при СРЗ представлена в табл. 1. Проплиферация эндотелия капилляров в большей степени была присущей СКВ и МПА, а эндотелия артериол — только МПА, тогда как такие изменения для РА оказались нехарактерными. Как и предполагалось, депозиты IgA в сосудах были наиболее типичны для ГГН, а C1q — для ВГН и МПА.

С показателем Ψ при СРЗ слабо связаны морфологические признаки поражения почечного эндотелия, в свою очередь, Ω оказывает существенное влияние на депозицию IgA в капиллярах клубочков (BF = 2,78, p = 0,048) и артериолах (BF = 3,49,

Таблица 1. Частота отдельных признаков поражения эндотелия сосудов и достоверность влияния на них интегральных клинико-инструментальных показателей патологии сосудов у больных СРЗ

Морфологические признаки поражения эндотелия сосудов		Группы больных СРЗ				Интегральные показатели	
		СКВ	РА	ВШГ	МПА	Ω	Ψ
		Частота признаков (%)				Степень влияния, (p BF)	
Пролиферация эндотелия	Капилляров	97,6	17,7	33,3	91,7	0,461	0,555
	Артериол	29,3	17,7	54,2	83,3	0,629	0,509
Депозиты в капиллярах	IgA	90,3	82,4	100,0	100,0	0,048	0,124
	IgG	92,7	94,1	91,7	91,7	0,792	0,572
	IgM	95,1	88,2	75,0	91,7	0,493	0,295
	C3	65,9	54,0	41,7	50,0	0,451	0,831
	C1q	48,8	11,9	25,0	58,3	0,724	0,529
Депозиты в артериолах	IgA	22,0	23,5	54,2	33,3	0,019	0,364
	IgG	29,3	23,5	37,5	33,3	0,036	0,709
	IgM	29,3	5,9	16,7	25,0	0,635	0,536
	C3	22,0	5,9	12,5	25,0	0,614	0,509
	C1q	19,5	5,9	4,2	25,0	0,545	0,115

$p = 0,019$), а также отложений в последних IgG ($BF = 2,99$, $p = 0,036$), что показал дисперсионный анализ Брауна — Форсайта. По данным анализа Кендалла, существуют прямые корреляционные связи значений Ω с частотой депозиций IgA как в капиллярах ($\tau = +0,187$, $p = 0,005$), так и в артериолах почек ($\tau = +0,141$, $p = 0,036$). С учетом сказанного показатель $\Omega > 1,5$ о.е. ($> X + s$ больных СРЗ) является фактором риска высокого уровня отложений IgA в эндотелии почечных сосудов.

Как свидетельствует выполненный ANOVA/MANOVA, нозологические формы СРЗ оказывают высокодостоверное ($p < 0,001$) воздействие на интегральное состояние эндотелия капилляров ($WR = 3,60$) и артериол ($WR = 2,29$). По результатам многофакторного анализа Уилкоксона — Рао, поражения эндотелия капилляров и артериол почек зависят от тяжести течения кожного синдрома (соответственно $WR = 2,49$, $p = 0,002$, и $WR = 2,05$, $p = 0,027$), а также периферической нейропатии ($WR = 1,92$, $p = 0,022$, и $WR = 1,97$, $p = 0,035$). Кроме того, пролиферация эндотелия артериол и формирование в нем иммунных депозитов тесно связаны с лейкоцитокластической энантемой ($WR = 2,31$, $p = 0,014$) и капилляритами кистей и стоп ($WR = 1,85$, $p = 0,049$).

Однофакторный дисперсионный анализ Брауна — Форсайта показал, что на ϑ при ВГН влияют значения сосудисто-вегетативного индекса ($BF = 4,24$, $p = 0,046$), а при МПА — Ω ($BF = 4,49$, $p = 0,045$). Кроме того, ϑ у больных РГН имеют место прямые корреляционные связи Пирсона с уровнями Ω ($r = +0,671$, $p = 0,003$), Ψ ($r = +0,754$, $p < 0,001$) и интраваскулярного конъюнктивального индекса ($r = +0,501$, $p = 0,041$), а в случаях ГГН — только с Ψ ($r = +0,447$, $p = 0,029$), что нашло свое отражение на рис. 1, 2. При МПА (рис. 3) ϑ обратно коррелирует с показателями ДИ ($r = -0,603$, $p = 0,038$) и ДВ ($r = -0,640$, $p = 0,025$).

Наличие ЭДС в целом оказывает воздействие на характер изменений эндотелия артериол ($WR = 1,47$, $p = 0,046$). У больных СКВ показатели системной ЭДС влияют на повреждения эндотелия капилляров ($WR = 2,95$, $p = 0,042$), что подтверждает и прямая зависимость интегральных морфологических показателей от Θ ($R = +7,42$, $p < 0,001$). Кроме того, анализ множественной регрессии установил позитивную связь Θ с изменениями эндотелия капилляров и артериол при ВШГ (соответственно $R = +2,98$, $p = 0,008$, и $R = +9,73$, $p < 0,001$) и МПА ($R = +6,81$, $p = 0,001$, и $R = +6,50$, $p = 0,002$).

Показатели эндотелиальной функции сосудов у здоровых людей контрольной группы и больных СРЗ нашли свое отражение в табл. 2. Общими чертами для всех СРЗ являлись достоверно высокие показатели в крови ET1, HCs, cGMP и PSeI на фоне неизменной концентрации TxA2. При этом только для РА оказалось нетипичным повышение содержания VEGF и лишь в этой группе констатировано уменьшение ESeI. Трехмерные интегральные гистограммы вазоконстрикторов (VEGF + ET1 + TxA2) в крови здоровых и больных СРЗ с поражением почек представлены на рис. 4.

У больных ВГН показатель Θ влияет на пролиферацию эндотелия и капилляров клубочков ($BF = 3,38$, $p = 0,028$), и артериол ($BF = 3,25$, $p = 0,033$), что демонстрирует дисперсионный анализ Брауна — Форсайта. В свою очередь, при РГН такая связь касается только эндотелия артериол ($BF = 10,81$, $p = 0,002$), при МПА — лишь капилляров ($BF = 5,29$, $p = 0,027$), а в случаях ГГН зависимости изменений эндотелия сосудов почек от Θ вообще не выявлено.

С Θ при ВГН тесно связаны отложения в эндотелии капилляров клубочков СЗ ($BF = 3,96$, $p = 0,015$), при ГГН — IgM ($BF = 3,19$, $p = 0,048$), а при МПА — IgA ($BF = 7,99$, $p = 0,010$), IgG ($BF = 4,42$, $p = 0,041$), IgM ($BF = 4,26$, $p = 0,045$), C1q

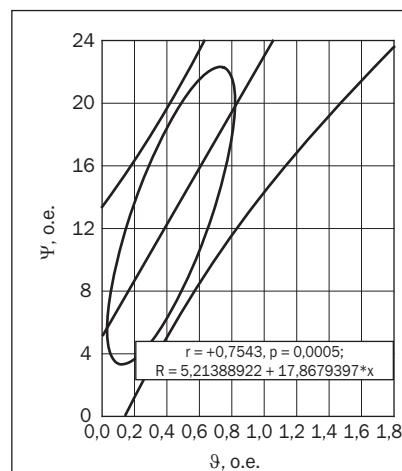


Рисунок 1. Прямые корреляционно-регрессионные связи показателя Ψ с ϑ при РГН

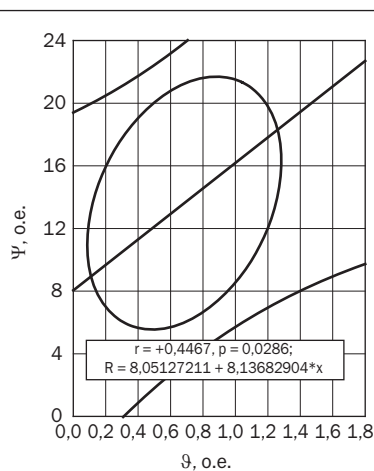


Рисунок 2. Прямые корреляционно-регрессионные связи показателя Ψ с ϑ при ГГН

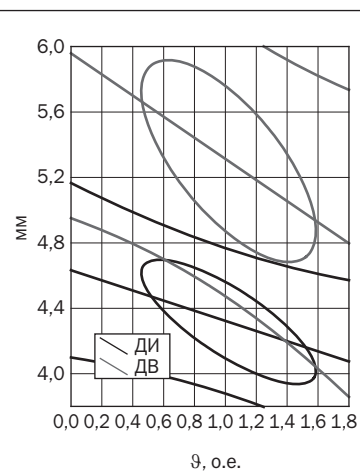


Рисунок 3. Обратные корреляционно-регрессионные связи показателя ϑ с ДИ и ДВ при МПА

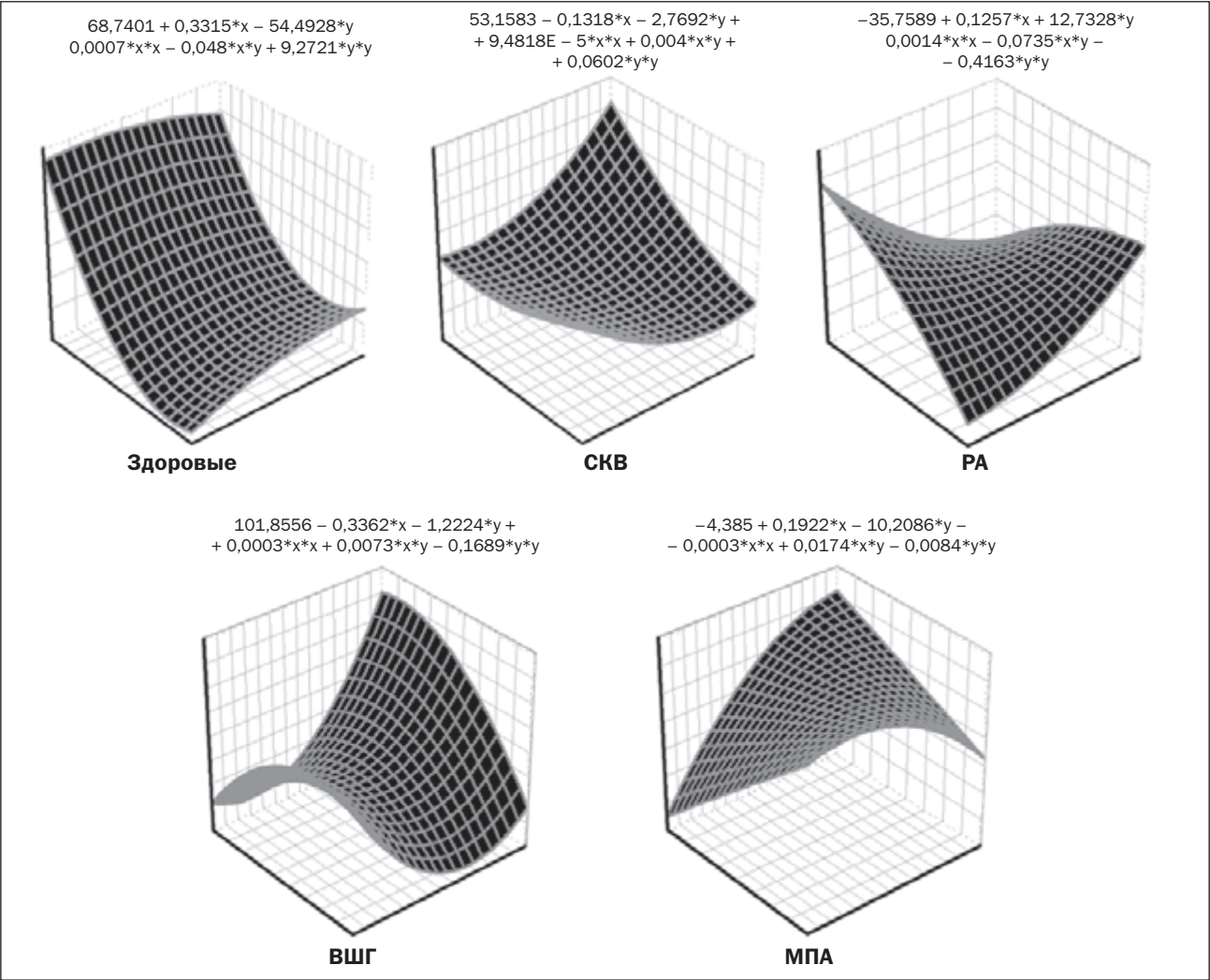
(BF = 20,24, $p < 0,001$). Депозиты в артериолах почек при СКВ касаются C1q (BF = 23,63, $p < 0,001$), при ВШГ — IgA (BF = 6,84, $p = 0,002$), IgG (BF = 9,76, $p < 0,001$) и C1q (BF = 24,48, $p < 0,001$), при РА — IgA (BF = 4,47, $p = 0,032$), IgG (BF = 3,39, $p = 0,048$), IgM (BF = 19,74, $p = 0,001$), C3 (BF = 9,65, $p = 0,007$)

и C1q (BF = 9,65, $p = 0,007$). Таким образом, ЭДС принимает участие в процессах депозиции иммуноглобулинов и компонентов комплемента в эндотелии сосудов почек при всех СРЗ, но РА свойственны отложения исключительно в артериолах, а МПА — в капиллярах клубочков.

Таблица 2. Показатели эндотелиальной функции сосудов в крови здоровых и больных СРЗ ($X \pm \mu$)

Показатели	Группы больных СРЗ				
	Здоровые (n = 30)	СКВ (n = 41)	РА (n = 17)	ВШГ (n = 24)	МПА (n = 12)
VEGF, пг/мл	90,00 ± 5,28	534,30 ± 11,63 *	109,20 ± 8,60	515,50 ± 12,98*	545,00 ± 22,46*
ET1, пг/мл	4,00 ± 0,10	7,80 ± 0,36*	5,70 ± 0,43*	7,90 ± 0,48*	7,70 ± 0,55*
TxA2, нг/мл	8,00 ± 1,56	9,50 ± 0,47	9,60 ± 0,79	10,10 ± 0,57	10,90 ± 1,28
HCys, мкмоль/л	9,30 ± 0,48	16,00 ± 0,66*	16,20 ± 0,86*	16,50 ± 0,76*	16,90 ± 1,17*
Pgl2, нг/мл	72,60 ± 9,01	18,40 ± 1,06*	18,80 ± 1,66*	17,70 ± 1,19*	19,10 ± 1,93*
cGMP, пмоль/мл	11,20 ± 0,20	13,60 ± 0,48*	13,40 ± 0,70*	12,80 ± 0,55*	12,90 ± 0,66*
ESel, нг/мл	246,70 ± 12,12	230,10 ± 6,30	211,90 ± 3,18*	227,70 ± 6,27	214,10 ± 8,88
PSel, нг/мл	41,10 ± 1,41	48,90 ± 1,54*	47,90 ± 1,82*	47,60 ± 1,79*	49,10 ± 2,96*

Примечание: * — различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны ($p < 0,05$).



Помимо дисперсионной связи, депозиция в эндотелии капилляров C3 при СКВ и C1q у больных МПА прямо коррелирует с параметром Θ , что отражает анализ Кендалла (соответственно $\tau = +0,224$, $p = 0,045$, и $\tau = +0,464$, $p = 0,036$). В связи с этим можно считать, что $\Theta > 4$ о.е. в случаях ВГН и $\Theta > 8$ о.е. при МПА ($> X + \varsigma$ соответствующих больных) являются прогностическими критериями отложений компонентов комплемента в капиллярах клубочков.

Мы отобрали те показатели эндотелиальной функции сосудов в крови, с которыми отдельные морфологические признаки изменений сосудистого эндотелия почек одновременно имели и дисперсионные, и корреляционные связи. Так, при ВГН степень пролиферации эндотелия капилляров клубочков прямо зависит от содержания ET1 (BF = 3,16, $p = 0,036$; $\tau = +0,261$, $p = 0,016$), а эндотелия артериол — от ESe1 (BF = 3,06, $p = 0,040$; $\tau = +0,234$, $p = 0,031$). Отложения IgG в капиллярах и артериолах у больных РГН тесно связаны с концентрацией PSe1 (соответственно BF = 9,84, $p = 0,002$; $\tau = +0,389$, $p = 0,029$, и BF = 16,66, $p < 0,001$; $\tau = +0,369$, $p = 0,039$), а IgA при ГГН — с уровнем HCys (BF = 7,78, $p = 0,003$; $\tau = +0,449$, $p = 0,002$, и BF = 4,05, $p = 0,033$; $\tau = +0,390$, $p = 0,030$). У пациентов, страдающих МПА, на пролиферацию клубочкового эндотелия влияют значения VEGF (BF = 27,64, $p < 0,001$; $\tau = +0,436$, $p = 0,049$). Можно считать, что перечисленные факторы ЭДС участвуют в патогенетических механизмах повреждений сосудов почек при тех или иных СРЗ.

Выводы

1. ЭДС в виде дисбаланса вазоконстрикторов VEGF, ET1, TxA2 и вазодилататора PGI2 возникает у 35 % от числа больных РА с поражением почек, у 39 % — СКВ, у 52 % — ВШГ и у 100 % — МПА, участвуя в патогенезе изменений эндотелия капилляров клубочков и артериол.

2. Морфологические повреждения эндотелия почечных сосудов тесно связаны с тяжестью клинко-инструментальных признаков системной экстраренальной ангиопатии (с поражением кожи, слизистых оболочек и периферической нервной системы, с параметрами биомикроскопии сосудов конъюнктивы и вазодилатации плечевой артерии).

3. Пролиферацию клубочкового эндотелия у больных МПА определяет сывороточная концентрация VEGF, а в развитии почечных иммунных эндотелиальных депозитов (IgA, IgG, IgM, C3, C1q) при ВГН участвуют ET1 и ESe1, при РГН — PSe1, при ГГН — HCys.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Baerwald C, Kneitz C, Bach M, Licht M. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2012;71(10):841-9. doi: 10.1007/s00393-011-0928-x.
2. De Groot K. Renal manifestations in rheumatic diseases. *Internist*. 2009;48(8):779-85.
3. Dey-Rao R, Sinha AA. Genome-wide transcriptional profiling data from chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) peripheral blood. *Data Brief*. 2014;11(2):39-41. doi: 10.1016/j.dib.2014.11.006.
4. Ding Y, Liao W, Yi Z, Xiang W, He X. Association of miR-NA-145 expression in vascular smooth muscle cells with vascular damages in patients with lupus nephritis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(10):12646-56.
5. Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella S, Virupannavar S, Shahrara S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis*. 2015;18(4):433-48. doi: 10.1007/s10456-015-9477-2.
6. Ferrante A, Guggino G, Di Liberto D, Ciccio F, Cipriani P, Balistreri CR, Sireci G, Giacomelli R, Triolo G. Endothelial progenitor cells: Are they displaying a function in autoimmune disorders? *Mech Ageing Dev*. 2016;3(5):122-8. doi: S0047-6374(16)30056-2.
7. Fujita E, Nagahama K, Shimizu A, Aoki M, Higo S, Yasuda F, Mii A, Fukui M, Kaneko T, Tsuruoka S. Glomerular capillary and endothelial cell injury is associated with the formation of necrotizing and crescentic lesions in crescentic glomerulonephritis. *J Nippon Med Sch*. 2015;82(1):27-35. doi: 10.1272/jnms.82.27.
8. González-Suárez I, Arpa J, Ríos-Blanco JJ. Brain microvasculature involvement in ANCA positive vasculitis. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41(5-6):313-21. doi: 10.1159/000443750.
9. Guo L, Li M, Chen Y, Wang Q, Tian Z, Pan S, Zeng X, Ye S. Anti-endothelin receptor type a autoantibodies in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2394-402. doi: 10.1002/art.39212.
10. Haavisto M, Saraste A, Piriälä L, Hannukainen JC, Kalliooski KK, Kirjavainen A, Kemppainen J, Möttönen T, Knuuti J, Yli-Kerttula T, Roivainen A. Influence of triple disease modifying anti-rheumatic drug therapy on carotid artery inflammation in drug-naïve patients with recent onset of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2016;55(10):1777-85. doi: 10.1093/rheumatology/kew240.
11. Heijnen T, Wilmer A, Blockmans D, Henckaerts L. Outcome of patients with systemic diseases admitted to the medical intensive care unit of a tertiary referral hospital: a single-centre retrospective study. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(2):146-50. doi: 10.3109/03009742.2015.1067329.
12. Hoffman GS, Calabrese LH. Vasculitis: determinants of disease patterns. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):454-62. doi: 10.1038/nrrheum.2014.89.
13. Holle JU. ANCA-associated vasculitis. *Internist*. 2015;56(1):41-50. doi: 10.1007/s00108-014-3613-8.
14. Iwasaki S, Suzuki A, Fujisawa T, Sato T, Shirai S, Kamigaki M, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A. Fatal cardiac small-vessel involvement in ANCA-associated vasculitis: an autopsy case report. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24(6):408-10. doi: 10.1016/j.carpath.2015.07.005.
15. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, Zhang W, Doherty M. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1518-26. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3528.
16. Latuskiewicz-Potemski J, Chmura-Skirlinska A, Gurbel RJ, Smolewska E. Nailfold capillaroscopy assessment of microcirculation abnormalities and endothelial dysfunction in children with primary or secondary Raynaud syndrome. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):1993-2001. doi: 10.1007/s10067-016-3340-8.
17. Maldonado A, Blanzari JN, Asbert P, Albiero JA, Gobbi C, Albiero E, Alba P. Medium vessel vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2016;73(1):50-2. PMID: 27419897.
18. Marszałek A, Skoczylas-Makowska N, Kardymowicz A, Manitus J. Patient with rheumatoid arthritis and acute renal failure: a case report and review of literature. *Pol J Pathol*. 2010;61(4):229-33.

19. Palma Zochio Tozzato G, Taipeiro EF, Spadella MA, Marabini Filho P, de Assis MR, Carlos CP, Girol AP, Chies AB. Collagen-induced arthritis increases inducible nitric oxide synthase not only in aorta but also in the cardiac and renal microcirculation of mice. *Clin Exp Immunol*. 2016;183(3):341-9. doi: 10.1111/cei.12728.

20. Petrucci I, Samoni S, Meola M. Clinical scenarios in chronic kidney disease: parenchymal chronic renal diseases. *Contrib Nephrol*. 2016;188:98-107. doi: 10.1159/000445472.

21. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, Sisó-Almirall A, Bosch X, Buss D, Trilla A, Stone JH, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):670-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.03.008.

22. Rawlings CR, Fremlin GA, Nash J, Harding K. A rheumatology perspective on cutaneous vasculitis: assessment and investigation for the non-rheumatologist. *Int Wound J*. 2016;13(1):17-21. doi: 10.1111/iwj.12437.

23. Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D, Chen M, Yu F, Liu G, Zhao MH. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):12. doi: 10.1186/ar4142.

24. Tesar V, Hruskova Z. Conventional induction and maintenance treatment of antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis — still of value for our patients? *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(11):1683-702. doi: 10.1517/14656566.2015.1059822.

25. Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, Joh K, Noël LH. The Revisited classification of GN in SLE at 10 years: Time to re-evaluate histopathologic lesions. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):2938-46. doi: 10.1681/ASN.2015040384.

26. Yang Z, Ren Y, Liu D, Lin F, Liang Y. Prevalence of systemic autoimmune rheumatic diseases and clinical significance of ANA profile: data from a tertiary hospital in Shanghai, China. *APMIS*. 2016;124(9):805-11. doi: 10.1111/apm.12564.

27. Yildiz A, Soydic S. Diastolic dysfunction and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1281-2. doi: 10.1007/s00296-015-3220-6.

Получено 11.12.2016

Получено в исправленном виде 19.12.2016,

Принято в печать 23.12.2016 ■

Синяченко О.В.¹, Єгудіна Є.Д.², Бевзенко Т.Б.³, Єрмолаєва М.В.¹, Дядик О.О.⁴, Яковленко В.В.¹

¹Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

²ДУ «Дніпропетровська медична академія», м. Дніпро, Україна

³ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ, Україна

⁴Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Зміни ендотелію судин нирок і показники ендотеліальної васкулярної дисфункції при системних аутоімунних ревматичних хворобах

Резюме. Метою роботи стала оцінка характеру морфологічних змін ендотелію капілярів й артеріол нирок при системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, геморагічному васкуліті та мікроскопічному поліангіїті, зв'язок з клініко-лабораторними чинниками перебігу захворювань і вплив системної ендотеліальної дисфункції судин. Остання в цих групах хворих відповідно має місце в 39, 35, 52 та 100 % випадків, беручи участь в патогенетичних побудовах нефропатії, щільно пов'язана з системними клініко-

інструментальними проявами ангіопатії, а проліферацію ендотелію капілярів й артеріол нирок, відкладання в ньому імуноглобулінів і компонентів комплементу залежно від нозологічних форм системних аутоімунних ревматичних захворювань визначають рівні в крові судинного ендотеліального фактора зростання, ендотеліну-1, гомоцистеїну, Е- і Р-селектинів.

Ключові слова: ревматичні хвороби; нирки; ендотелій; судини; функція

O.V. Syniachenko¹, Ye.D. Yehudina², T.B. Bevenko³, M.V. Yermolaieva¹, O.O. Diadyk⁴, V.V. Yakovlenko¹

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine, ²State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine, ³State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine, ⁴Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Changes in Renal Vascular Endothelium and Indicators of Endothelial Vascular Dysfunction in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases

Abstract. Background. The renal endothelium is the primary barrier which reacts to systemic endothelial vascular dysfunction in patients with rheumatic diseases. The objective of the work was to evaluate the nature of morphological changes in the endothelium of renal capillaries and arterioles in systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), hemorrhagic vasculitis (HV) and microscopic polyangiitis (MPA), the relationship with clinical and laboratory factors of the disease course and the impact of systemic vascular endothelial dysfunction. **Materials and Methods.** Retrospective analysis of nephrobiopsy results in comparison with laboratory findings of endothelial vascular dysfunction (EVD) was performed in 94 patients (41 subjects with SLE, 17 — RA, 24 — HV and 12 — MPA). **Results.** EVD takes place in 39 patients with SLE, 35 — RA, 52 HV and MPA, and in 100 % of those who develop nephropathy. It is closely associated with systemic clinical and instrumental manifestations of angiopathy, and proliferation of capillary endothelium and renal arterioles, depositions in it of immunoglobulins and complement components; depending on the clinical entities of systemic autoimmune rheumatic diseases it determines the blood levels of vascular endothe-

lial growth factor (VEGF), endothelin 1 (ET1), homocysteine, E- and P-selectin. EVD in the form of an imbalance of VEGF, ET1, thromboxane A2 (TxA2) and prostacyclin (PgI2) vasodilators occurs in 35 % of RA patients with renal damage, 39 % have SLE, 52 % — HV and 100 % — MPA. Three-dimensional integrated histograms of vasoconstrictors (VEGF + ET1 + TxA2) in patients with renal failure are presented. **Conclusions.** EVD is probably participating in the pathogenesis of endothelial changes in capillaries, glomeruli and arterioles. Morphological endothelium damage of the renal vessels is closely related to the severity of the clinical and instrumental features of systemic extrarenal angiopathy (damage to the skin, mucous membranes and peripheral nervous system, parameters of biomicroscopy of the vessels of the conjunctiva and vasodilation of the brachial artery). Proliferation of the glomerular endothelium in patients with MPA determines the serum concentration of VEGF; ET1 and ESeI are involved in the development of renal immune endothelial deposits (IgA, IgG, IgM, C3, C1q) in lupus glomerulonephritis.

Keywords: rheumatic diseases; kidneys; endothelium; vessels; function