**Дядик Олена Олександрівна. Вовчаковий гломерулонефрит: патоморфологія, лікувальний патоморфоз, прогнозування перебігу : дис... д-ра мед. наук: 14.03.02 / Кримський держ. медичний ун-т ім. С.І.Георгієвського. - Сімф., 2006**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Дядик О.О. Вовчаковий гломерулонефрит: патоморфологія, лікувальний патоморфоз, прогнозування перебігу. – Рукопис.**  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія. – Кримський державний медичний університет ім. С.І.Георгієвського МОЗ України, Сімферополь, 2005.  Дисертація присвячена вивченню особливостей вовчакового гломерулонефриту за даними прижиттєвого морфологічного дослідження нирки і клініко-лабораторних параметрів, розробці та обґрунтуванню критеріїв патоморфологічної діагностики. На підставі розроблених критеріїв „активності” і „хронічності” за обов’язкової оцінки гломерулярних і тубуло-інтерстиціальних змін можливо прогнозування перебігу, а також ефективності патогенетичної терапії вовчакового гломерулонефриту. Вперше доведеноо, що лектинна гістохімія віддзеркалює наявність і ступінь «активних» і «хронічних» змін у нирках. Доведено, що рівні індексу активності, отримані при першій біопсії нирки, не можуть бути критерієм віддаленого прогнозу вовчакового гломерулонефриту. Найбільш значущими параметрами прогнозування перебігу вовчакового гломерулонефриту та його наслідків є: тривалість вовчакового гломерулонефриту до початку терапії, фіброз (склероз) судин, поширеність клітинної інфільтрації строми, гломерулосклероз; показники діастолічного артеріального тиску; збільшення мезангіального матриксу; поширеність гломерулярної клітинної проліферації. При прогнозуванні ефективності патогенетичної терапії вовчакового гломерулонефриту визначені такі вагомі параметри: тривалість вовчакового гломерулонефриту до початку терапії, поширеність клітинної інфільтрації строми, «дротяні петлі»; клітинні півмісяці; характер клітинної інфільтрації строми; клітинні інфільтрати у стінці судин; ступінь гломерулярної клітинної проліферації. | |
| |  | | --- | | 1. У дисертації подано теоретичне обґрунтування і нове наукове вирішення актуальної проблеми сучасної морфології – на підставі комплексного вивчення ниркових біоптатів і клініко-лабораторних параметрів розроблено патоморфологічні критерії прогнозування перебігу та наслідків ВГН, ефективності його патогенетичної терапії.  2. На підставі даних прижиттєвого морфологічного дослідження нирок з використанням світлової, імунофлюоресцентної та електронної мікроскопії визначено патоморфологічні особливості (гломерулярні, тубуло-інтерстиціальні та судинні) за різних морфологічних класів ВГН. Гломерулярні ураження характеризуються широким спектром, від мінімальних при II класі до тяжких – при III, IV і V класах; зміни при III і IV класах відрізняються принципово за питомою вагою залучених до патологічного процесу клубочків (менше ніж 50% і більше ніж 50 % відповідно), а морфологічні параметри V класу мають свої особливості. За всіх морфологічних класів ВГН наявні тубуло-інтерстиціальні та судинні зміни, тяжкість і поширеність яких відрізняється широкою варіабельністю, проте вони менш значущі при II класі.  3. При світломікроскопічному вивченні гломерулярних, тубуло-інтерстиціальних і судинних «активних» та «хронічних» змін розроблені та обґрунтовані підходи до їх напівкількісного оцінювання з визначенням індексів активності та хронічності. Виявлення спорідненості з певними вуглеводними детермінантами в ниркових структурах свідчить про «активність» та/або «хронічність» процесу при ВГН; застосування лектинної гістохімії служить одним із методів оцінювання «активності» та/або «хронічності» ВГН разом з традиційними критеріями, які базуються на даних світлової, імунофлюоресцентної та електронної мікроскопії.  4. Для II класу ВГН характерні низькі рівні індексів активності і хронічності; при III, IV і V класах ВГН індекси активності та хронічності виявилися значно вищими, ніж за II класу. Спостерігалися істотні індивідуальні відмінності в тяжкості і поширеності «активних» та «хронічних» змін, про що свідчать коливання індексу активності від 11 до 37 балів, від 15 до 36 балів і від 12 до 27 балів при III, IV і V класах ВГН відповідно та індексу хронічності від 2 до 11 балів, від 3 до 11 балів і від 4 до 13 балів відповідно при III, IV і V класах ВГН.  5. За даними клініко-морфологічних зіставлень встановлено: при II класі ВГН середні рівні протеїнурії, креатиніну крові, систолічного та діастолічного артеріального тиску були статистично значуще нижчими за відповідні показники при III, IV і V класах ВГН, а значення клубочкової фільтрації, ниркового плазмотоку і фільтраційної фракції – вищими; не виявлено суттєвих відмінностей у цих показниках між III, IV і V класами ВГН. Середні значення гематурії у хворих з II і V класами були нижчими (р < 0,05), ніж у пацієнтів з III і IV класами ВГН. Виявлено наявність кореляційних зв'язків між: індексом хронічності та віком пацієнтів, наслідками ВГН, рівнями креатиніну крові, показниками систолічного і діастолічного артеріального тиску та ефективністю терапії ( = -0,450); індексом активності і рівнями діастолічного артеріального тиску, тяжкістю протеїнурії, рівнем гематурії і ефективністю патогенетичної терапії ( = 0,650).  6. У 68,4% хворих з антифосфоліпідними антитілами в крові виявлено морфологічні зміни в нирках у різних поєднаннях, які включали: тромботичну мікроангіопатію з фібриновими тромбами в гломерулах та артеріолах; фіброзну інтимальну гіперплазію із зменшенням просвіту судин; організацію та/або реканалізацію тромбів; артеріальну та/або артеріолярну фіброзну або фіброклітинну оклюзію; фокальну кортикальну атрофію; тубулярну тиреоїдизацію. У хворих із наявністю вищезазначених морфологічних змін відмічений несприятливий перебіг ВГН порівняно з хворими без подібних змін.  7. На підставі оцінювання результатів первинного і повторного прижиттєвого морфологічного дослідження нирок виявлено особливості лікувального патоморфозу в хворих на ВГН залежно від ефективності патогенетичної терапії. У групі хворих із повною або частковою клінічною ремісією мало місце істотне зменшення та/або зникнення «активних» змін, що відбивалося статистично значущим зниженням індексу активності; при цьому була відсутньою видима динаміка індексу хронічності. У хворих з відсутністю ефекту терапії або з погіршенням клінічної картини ВГН початкові середні рівні індексу активності були значуще нижчими за такі, ніж у хворих з позитивним ефектом терапії, і мало місце незначне зниження індексу активності після її проведення; початкові рівні індексу хронічності були значуще вищими за такі, ніж у групі хворих з позитивним ефектом терапії, і спостерігалося статистично значуще підвищення середніх рівнів індексу хронічності.  8. Несприятливий характер перебігу ВГН прогнозується при рівнях індексу хронічності вищих за 5 балів; значення індексу активності при цьому можуть варіювати; рівні індексу активності, встановлювані на підставі первинного прижиттєвого морфологічного дослідження нирок (тобто до проведення патогенетичної терапії), не можуть служити критерієм віддаленого прогнозу ВГН. При прогнозуванні перебігу ВГН і його наслідків найзначущими параметрами, розподіленими в порядку убування їх впливу на прогноз були: тривалість ВГН до початку терапії; фіброз (склероз) судин; поширеність клітинної інфільтрації строми; гломерулосклероз; показники діастолічного артеріального тиску; збільшення мезангіального матриксу; поширеність гломерулярної клітинної проліферації.  9. Позитивний ефект проводжуваної терапії прогнозується при рівнях індексу активності більшому за 24 бали та індексу хронічності 5 і менше балів; відсутність терапевтичного ефекту або погіршення клінічної картини ВГН, незважаючи на проведення лікування, прогнозується при значеннях індексу активності 24 бали і менших та/або значеннях індексу хронічності більших за 5 балів. При прогнозуванні ефективності патогенетичної терапії визначені такі найзначущі параметри, розподілені в порядку убування їх впливу на прогноз: тривалість ВГН до початку терапії; поширеність клітинної інфільтрації строми; «дротяні петлі»; клітинні півмісяці; характер клітинної інфільтрації строми; клітинні інфільтрати в стінці судин; ступінь гломерулярної клітинної проліферації.  10. Доведено сприятливий перебіг ВГН (тобто відсутність погіршення клінічної картини) при вагітності у хворих на мезангіальний проліферативний ВГН (II клас); у пацієнтів з III, IV і V класами характер перебігу ВГН при гестації залежав від властивих окремому хворому клініко-морфологічних особливостей. Чинниками ризику розвитку погіршення клінічної картини ВГН з цими морфологічними класами у жінок виявилися: індекс активності 24 бали і вищий та індекс хронічності більший за 5 балів; морфологічні зміни в нирках, асоційовані з антифосфоліпідними антитілами в крові; а також стійке підвищення до вагітності діастолічного артеріального тиску та/або рівнів креатиніну крові, та/або персистуюча протеїнурія, що перевищує 1,0 – 1,5 г/доб.  11. Розроблені критерії прогнозування перебігу і наслідків ВГН та ефективності його патогенетичної терапії дозволили оптимізувати тактику ведення та прогноз хворих на системний червоний вовчак з клінічними проявами ВГН, що знайшло широке застосування в практичній діяльності морфологів, нефрологів і ревматологів. | |