

М.А. Борис.

ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА У ДЕТЕЙ С ЛЮПУС-НЕФРИТОМ

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Т. А. Летковская

Кафедра патологической анатомии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье приведены данные о значимости морфологического определения фактора роста эндотелия сосудов и трансформирующего фактора роста бета у детей с люпус нефритом.

Ключевые слова: системная красная волчанка, люпус-нефрит у детей, TGF- β , VEGF.

Resume. This article shows some data about morphological determination transforming growth factor and vascular endothelial growth factor in children with lupus nephritis

Key words: lupus nephritis in children, TGF- β , VEGF.

Актуальность. Системная красная волчанка (СКВ) является аутоиммунной патологией со значительной заболеваемостью и смертностью. Более 5 миллионов человек в мире страдает от СКВ. Среди них 90% пациентов женщины, причем 8 из 10 находятся в детородном возрасте. Системная красная волчанка представляет собой прогрессирующее полисиндромное аутоиммунное заболевание с развитием гипериммунного ответа в отношении компонентов собственных клеток (ядерных и цитоплазматических, особенно нативной ДНК), системной дезорганизацией соединительной ткани и генерализованным поражением сосудов [1].

Люпус нефрит встречается у 70-75% детей, обычно в первые 2 года после постановки диагноза СКВ. Под термином люпус-нефрит (ЛН) понимают комплекс заболеваний почек, опосредованный иммунными комплексами, развивающийся вторично в связи с протеканием СКВ. Примерно у трети больных клинические признаки поражения почек наблюдаются уже в дебюте заболевания, причем у каждого второго почечный синдром является доминирующим, формируя «нефритические маски» СКВ. Риск прогрессирования люпус-нефрита до терминальной почечной недостаточности у детей составляет 18-50% [2].

В настоящее время маркерами повреждения почек принято считать протеинурию, креатинин сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации. При хронической болезни почек данные маркеры выявляют уже позднюю стадию поражения почек, когда лекарственная терапия не всегда эффективна и процесс поражения почек необратим. Поэтому в последние годы большое внимание уделяется поиску так называемых биомаркеров острого и хронического почечного повреждения, позволяющих проводить раннее выявление патологических изменений в почках и определять их характер, дифференцировать поражение разных отделов нефрона, точно установить стадию процесса, оценить выраженность воспаления и интенсивность фиброгенеза. Одними из наиболее перспективных биологических маркеров повре-

ждения почек являются *трансформирующий фактор роста β (TGF- β)* и *сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF)* [3].

TGF- β - мультифункциональный цитокин, впервые выделенный из тромбоцитов в 1990-х гг. [4]. Свое название TGF- β получил благодаря способности стимулировать рост клеток и вызывать их трансформацию *in vitro*. TGF- β в норме является важным регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, иммунного ответа, ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [5]. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют, что TGF- β играет роль в прогрессировании гломерулосклероза и интерстициального фиброза. Иммуногистохимическим методом была отмечена выраженная экспрессия TGF- β в гломерулах и интерстиции при различных формах нефрита (IgA-нефропатии, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, нефрите с полулуниями и диффузном пролиферативном волчаночном нефрите) [6].

VEGF, играя важную роль в поддержании стабильности эндотелия и физиологическом неоангиогенезе, одновременно принимает активное участие в процессах неоваскуляризации в патологических ситуациях, в частности в росте атеросклеротической бляшки и неопластических процессах при онкогенезе. Также была выявлена положительная корреляция между уровнем VEGF и уровнем С-реактивного белка в крови [7].

В исследовании биомаркеров VEGF, MCP-1 в моче и сыворотке крови среди пациентов с СКВ было выявлено достоверное повышение данных маркеров по сравнению с группой контроля, причем как в моче, так и в сыворотке крови, что свидетельствует об активности воспалительного процесса у больных с СКВ на уровне не только эпителия мочевыводящих путей, но и экстрацеллюлярного матрикса почечной паренхимы, т.е. о развитии процессов тубулоинтерстициального фиброза и эндотелиальной дисфункции [8].

Поскольку результаты проведенных исследований свидетельствуют о связи VEGF и TGF- β с процессом фиброза и степенью активности воспалительного процесса в почках, мы предположили, что морфологическое определение этих маркеров у детей с ЛН может иметь как научный, так и практический интерес.

Цель: оценить значение морфологического определения фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) у детей с люпус-нефритом по данным биопсии почек.

Задачи:

1. Оценить морфологические особенности экспрессии VEGF и TGF- β ;
2. Определить выраженность экспрессии VEGF и TGF- β ;
3. Оценить клиническое значение определения VEGF и TGF- β .

Материал и методы. В ходе проведенного исследования оценивались результаты биопсий 22 пациентов нефрологического отделения 2 ГДКБ г. Минска за период 2011-2016 гг., средний возраст которых составил 13,6+1,06 года. Было выполнено иммуногистохимическое исследование с применением моноклональных антител к

TGF- β и VEGF. Далее все биопсии были исследованы с помощью световой микроскопии. В каждом случае определялись индексы активности и хронизации по критериям NIH (National Institutes of Health, USA).

Оценка выраженности экспрессии маркеров проводилась полуколичественным методом по следующим критериям:

- «+» - экспрессия представлена окрашиванием эндотелиоцитов отдельных капиллярных петель клубочка или межканальцевых капилляров и мелких сосудов слабой степени выраженности;
- «++» - экспрессия представлена слабым окрашиванием большинства эндотелиоцитов и/или умеренно выраженным окрашиванием отдельных капиллярных петель клубочка, межканальцевых капилляров, мелких сосудов;
- «+++» - экспрессия представлена умеренно выраженным окрашиванием большинства эндотелиоцитов и/или выраженным окрашиванием отдельных капиллярных петель клубочка, межканальцевых капилляров, мелких сосудов.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 13.0.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования было выявлено, что трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) экспрессировался в области клубочков и эндотелия межканальцевых капилляров. Выявленность экспрессии в области клубочков была несколько выше, чем в области эндотелия межканальцевых капилляров, однако достоверных различий получено не было.

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) экспрессировался преимущественно в области канальцев и стромы, отмечались единичные очаги экспрессии в клубочках. Несмотря на то, что выявленность экспрессии VEGF в строме по сравнению с канальцами была несколько выше, достоверных различий получено не было.

Была выявлена прямая сильная корреляционная связь между выявленностью экспрессии TGF- β и индексом хронизации по NIH (коэффициент Спирмена 0,71; $p=0,003$). По данным литературы, TGF- β играет существенную роль в прогрессировании фиброза путем привлечения фибробластов. Очевидно, что выявленная экспрессия TGF- β свидетельствует о прогрессировании фиброза и является неблагоприятным прогностическим признаком.

Также была выявлена прямая сильная корреляционная связь между выявленностью экспрессии VEGF и индексом активности по NIH (коэффициент Спирмена 0,72; $p=0,003$). Имеющиеся данные о связи концентрации VEGF в плазме крови с уровнем СРБ позволяют предположить, что выявленность экспрессии VEGF свидетельствует об активно протекающем воспалительном процессе. Следовательно, морфологическая оценка экспрессии VEGF может помочь клиницисту определиться с тактикой ведения обследуемого пациента (выбор препарата, подбор дозы).

Выводы:

- 1 Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) экспрессировался в области

клубочков и эндотелия межканальцевых капилляров;

2 Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) экспрессировался преимущественно в области канальцев и стромы;

3 Выраженная экспрессия TGF- β свидетельствует о прогрессировании фиброза и является неблагоприятным прогностическим признаком;

4 Морфологическая оценка экспрессии VEGF может помочь клиницисту определиться с тактикой ведения обследуемого пациента (выбор препарата, подбор дозы).

M.A. Boris

VALUE OF MORPHOLOGICAL DETERMINATION TRANSFORMING GROWTH FACTOR AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN CHILDREN WITH LUPUS NEPHRITIS

Tutor Associate professor T. A. Letkovskaya

*Department of Pathological Anatomy,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Подчерняева Н.С. Волчаночный нефрит у детей / Подчерняева Н.С. - №6. – Вопросы современной педиатрии 2006, том 5, №2. – С.66-74.
2. Эрман М.В. Нефрология детского возраста в схемах и таблицах: справ. руководство / М.В. Эрман. – СПб.: Спец. л-ра, 1997. – 414 с.
3. Avner E.D. Pediatric Nephrology. – 5 ed. / E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet. – Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004. – 1564 p.
4. Border W.A., Noble N.A. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis // N. Eng. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1286-1292.
5. Bottinger E.P., Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13. — P. 2600-2610.
6. Yamamoto T., Noble N.A., Cohen A.H. et al. Expression of transforming growth factor β isoforms in human glomerular diseases. Kidney Int., 1996, Vol. 49. - P. 461-469.
7. Trape J.C., Morales R., Molina X. et al. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2006. — Vol. 663. — P. 261-267.
8. Ребров А.П., Захарова Н.Б., Оксенчук А.Н и др. Диагностическое значение определения биомаркеров в сыворотке крови и моче больных системной красной волчанкой // Клиническая нефрология. — 2014. — Т. 1. — С. 10-14.