

УДК 616.61—001.36+616.15

Э. А. БАРДАХЧЬЯН, Ю. П. ЧЕРЕПАНОВ

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ АЛЬТЕРАЦИИ НЕФРОНА В РАННИЙ
ПЕРИОД ЭНДОТОКСИНОВОГО ШОКА

Показано, что изменения в почке в инициальном периоде эндотоксического шока проявляются поражением микроциркуляторного русла и вакуольно-жировой дистрофией канальцев. В капиллярах клубочка имеет место внутрисосудистая коагуляция, которая в совокупности с уменьшением облигатной и факультативной реабсорбции нарушает функцию нефрона.

Большое количество летальных случаев при сепсисе и эндотоксическом шоке все чаще обращает на себя внимание клиницистов и экспериментаторов. Морфологические исследования позволили выявить выраженные дистрофические нарушения и расстройства кровообращения, причем одним из наиболее поражаемых органов оказалась почка [2, 9].

Резкое падение артериального давления сразу после инъекции эндотоксина через 30—40 минут сменяется кратковременной его стабилизацией. Этому периоду соответствует восстановление кровотока, и в частности, почечного, которое связывают с появлением в крови фибринолизина [13].

Поскольку в механизме структурных нарушений при эндотоксическом шоке значительное место отводится диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, в настоящей работе ставилась задача выявить инициальные ультраструктурные изменения в почке на фоне развивающейся гипотензии у собак. Этот объект исследования представляет особый интерес в связи с тем, что у них, как известно, высокая фибринолитическая активность крови [15].

Материал и методика

Опыты выполнены на 13 взрослых беспородных собаках весом 8-17 кг. Эндотоксический шок вызывали внутривенным введением брюшнотифозного эндотоксина (5 мг/кг веса). Четверем контрольным животным вводили физиологический раствор, сохранив аранжировку основных экспериментов. Артериальное давление регистрировали в общей сонной артерии ртутным манометром. Через 30 минут животных декапитировали и материал для электронно-микроскопического исследо-

вания (кусочки почки) фиксировали в 2% растворе четырехокси осмия и заключали в эпон. Полутонкие срезы толщиной 1 мк окрашивали метиленовым синим и азуром II. Ультратонкие срезы, контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца, изучали в электронном микроскопе УЭМВ-100 К.

Результаты и обсуждение

Введение животным физиологического раствора не вызывало изменений гемодинамики и тонкого строения нефрона. Однако инъекция эндотоксина привела спустя полчаса к снижению артериального давления с 160 ± 5 до 120 ± 10 мм рт.ст., которое сопровождалось учащением дыхания, тахикардией, появлением рвоты, непроизвольной дефекацией и мочеиспусканием. В этот период на полутонких срезах в гломерулярных капиллярах клубочка и межканальцевых венах регистрируются многочисленные эритроциты и элементы белой крови (рис. 1д). При электронно-микроскопическом исследовании видны преимущественно клетки красной крови и сегментоядерные нейтрофилы (рис. 1а). Иногда в просвете капилляров выявляется фибрин (рис. 1б), имеющий типичную для него периодичность, равную в среднем $195 \text{ \AA}$ (рис. 1 в). Кроме того, наблюдается вакуолизация и дегрануляция тромбоцитов, набухание митохондрий и разрушение их плазмалеммы. Вместе с тем нередко происходит процесс адгезии и агрегации тромбоцитов.

В некоторых эндотелиальных клетках цитоплазма представляется вакуолизированной и содержит набухшие митохондрии, а также лизосомы. Толщина базальной мембраны не изменяется.

Значительные повреждения наблюдаются в клетках висцерального листка капсулы Боумена-Шумлянського. Резкое набухание подоцитов сопровождается уменьшением числа и укорочением цитоплазматических отростков (педикул). Это приводит к тому, что тела клеток вплотную прилежат к базальной мембране капилляров (рис. 1а,б).

В мочевом пространстве находятся фрагменты слущенных клеток, по-видимому, подоцитов и париетального листка. Последние содержат в цитоплазме многочисленные вакуоли, которые мигрируют к апикальной плазмалемме и разрушают ее, в результате чего содержимое клеток выходит в мочевое пространство. В местах подобных дефектов на ограниченном участке капсула клубочков обнажается (рис. 1г).

Спустя 30 минут после инъекции эндотоксина в межканальцевых капиллярах выявляются четкие признаки повышения сосудистой проницаемости. Возникающая в ранний период эндотоксического шока ишемия почек неблагоприятно отражается не только на межканальцевых и гломерулярных капиллярах, но и вызывает дистрофические изменения в эпителии почечных канальцев. Иногда в цитоплазме эпителиальных клеток проксимального канальца обнаруживаются вакуоли, некоторые из которых заполнены липидным материалом, в просвете их выявляются многочисленные слущенные клетки. Анализ полученных электронограмм позволяет установить последовательную цепь событий, происходящих в

этом отделе нефрона. Крупные вакуоли и лизосомы приближаются к апикальной плазматической мембране и повреждают основания микроворсинок щеточной каемки. Последние редуцируются и отрываются. Таким

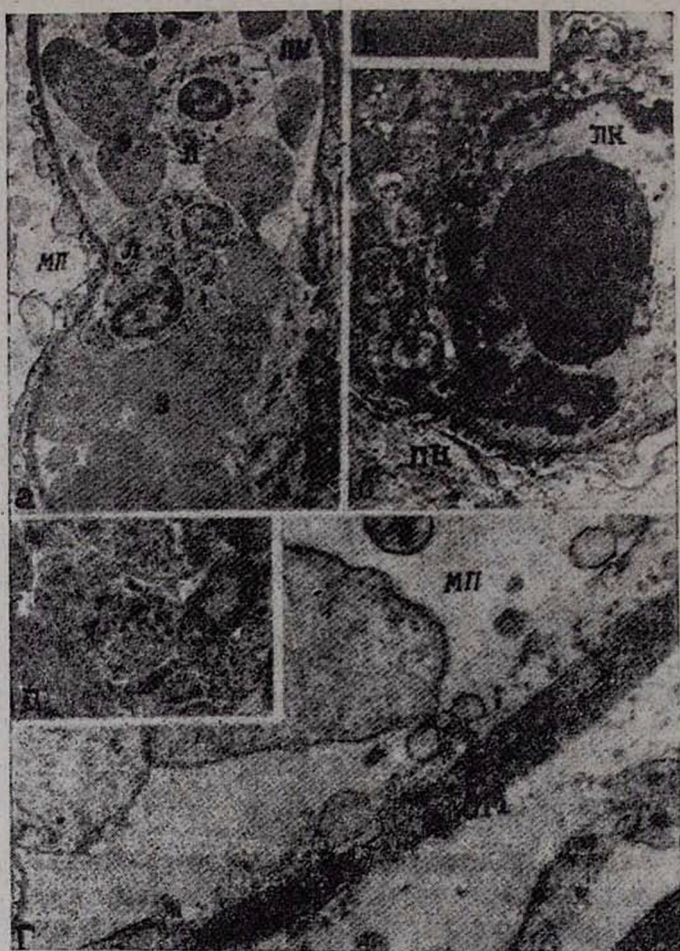


Рис. 1. Структура нефрона через 30 минут после введения эндотоксина. а — полнокровные капилляры клубочка и редукция педиклов подоцитов. Увел. 10000; б — появление фибрина в гломерулярном капилляре, распластывание подоцитов на базальной мембране. Увел. 14000; в — фибрин с периодичностью 195 Å. Увел. 80000; г — разрушение эпителия париетального листка капсулы. Увел. 14000; д — панорама слагаемых нефрона (полутонкий срез). Увел. 400.

Условные обозначения: э — эритроциты, л — лейкоциты, пк — просвет капилляра, пп — подоцит, ф — фибрин, бм — базальная мембрана, мп — мочевое пространство.

образом, отдельные участки плазмалеммы обнажаются (рис. 2а) и представляют собой места наименьшего сопротивления. В дальнейшем сюда устремляются другие цитоплазматические органеллы и заполняют обра-

зующееся выпячивание, которое узким перешейком соединяется с клеткой (рис. 2б). Затем эта часть отделяется и оказывается в просвете канала. Здесь же находятся фрагменты других слущенных клеток и свободно лежащие органеллы (рис. 2в). Кроме того, в результате атрофии

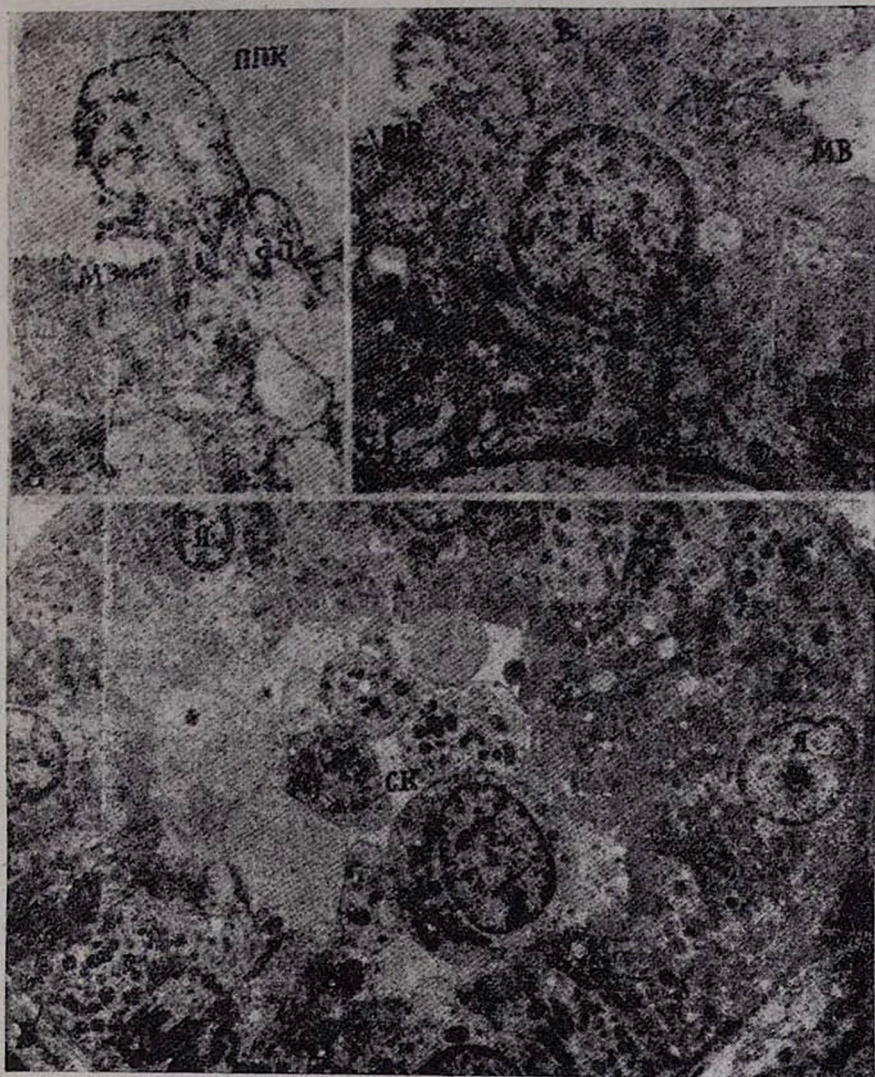


Рис. 2. Ультраструктура проксимального канала через 30 минут после введения эндотоксина. а — редукция микроворсинок щеточной каемки проксимального канала, обнажение апикальной плазмалеммы. Увел. 14000; б — дислокация органелл в образующееся выпячивание цитоплазмы эпителиальной клетки; перешеек (указано стрелками) соединяет выпячивание с телом клетки. Увел. 6600; в — облитерация просвета канала слущенными клетками и органеллами. Увел. 3000. Условные обозначения: мв — микроворсинки, ап — апикальная плазмалемма, пп — просвет проксимального канала, я — ядро, в — выпячивание плазмалеммы, ск — слущенные клетки.

высота многих клеток значительно уменьшается и ядра в них располагаются у базальной мембраны.

В цитоплазме клеток дистальных канальцев появляется большое количество вакуолей с липидным материалом, величина которых значительно варьирует от мелких, содержащих минимальное количество липидного вещества, до очень крупных жировых капель (рис. 3а). Иногда несколько таких капель занимают всю цитоплазму, оттесняя к периферии другие органеллы. Довольно часто встречаются отечные клетки с редуцированными складками базальной мембраны и гомогенным митохондриальным матриксом; ядра с инвагинированной кариолеммой содержат глыбки хроматина высокой электронной плотности. В просвете дистального канальца находятся органеллы разрушенных клеток.

Изменения в эпителиоцитах собирательных трубочек характеризуются выраженным отеком цитоплазмы, в результате чего происходит уменьшение просвета канальца (рис. 3б). В отдельных клетках наблюдается незначительная вакуолизация матрикса. Апикальная поверхность кубического эпителия гладкая и лишена каких-либо выростов.

Как известно, внутривенное введение эндотоксина, помимо изменения магистрального давления, вызывает уменьшение почечного кровотока в артерии и подъем давления в почечной вене [15]. Расстройство гемодинамики в почке и гипоксия в сочетании с действием вазоактивных аминов, вероятно, ответственны за развитие отмеченной нами вакуольно-жировой дистрофии, что, в свою очередь, делает несостоятельной функцию почек. Подобные изменения встречаются в случае протениурии и описаны при белковой нагрузке [10], нефропатиях различной этиологии [12], термическом поражении [4] и ишемии почек [5].

Вместе с тем происходит выраженное увеличение сосудистой проницаемости как вследствие диapedеза, так и в результате деструкции капилляров почки. По-видимому, в механизме таких альтераций участвуют лейкоциты. Наши опыты подтверждают точку зрения о прямом повреждающем эффекте эндотоксина на гранулоциты [11]. Вероятно, кислые гидролазы, подобно эндотоксину и биогенным аминам (серотонин, гистамин), также воздействуют на сосудистую стенку и фрагментируют ее.

В ранний период эндотоксического шока происходит выраженное активирование системы свертывания, связанное с гипоциркуляцией, агрегацией тромбоцитов и повреждением эндотелия, в результате чего наблюдается огложение фибрина в гломерулярных капиллярах. Нам представляется, что толчком к внутрисосудистому свертыванию являются инициальные нарушения именно в I фазе [1]. Повреждение тромбоцитов сопровождается стандартной с их стороны реакцией — освобождением особого пластиночного компонента, так называемого тромбопластического фактора [7]. Процесс адгезии и агрегации тромбоцитов, сочетающийся с их морфофункциональными изменениями и составляющий в совокупности феномен вязкого метаморфоза, является весьма существенным слагаемым эндотоксического шока [3].

С другой стороны, выброс в кровоток при введении эндотоксина большого количества катехоламинов также приводит к усиленной продукции тромбопластических веществ и блокированию выделения почками антикоагулянтов [6]. Наличие этих соединений способствует разви-

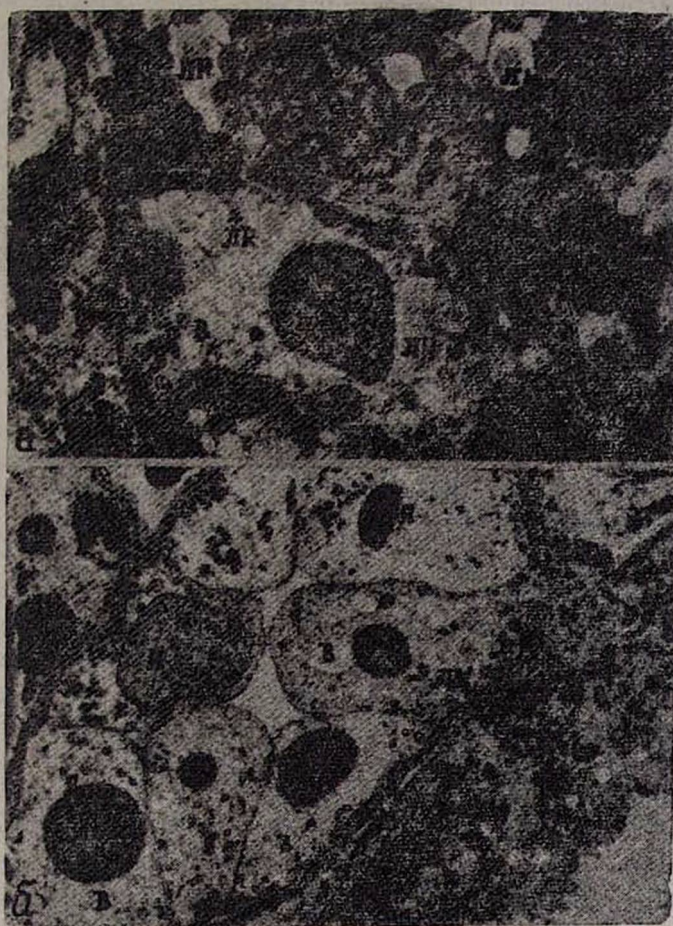


Рис. 3. Структура нефрона через 30 минут после введения эндотоксина. а — вакуольно-жировая дистрофия дистального канальца. Увел. 6600; б — отек клеток собирательной трубочки, атрофия клеток проксимального канальца. Увел. 3000. Условные обозначения: в — вакуоли, лк — липидные капли, я — ядро.

тию тромбогеморрагического синдрома, ведущего к редукции кровотока, нарушению гломерулярной фильтрации и в конечном итоге к развитию почечной недостаточности. Включение коагулирующего звена и утрата компенсаторных механизмов способствуют непрерывному образованию тромбина, расходованию потенциалов системы гемостаза с развитием диссеминированной внутрисосудистой полимеризации фибрина [14]. Од-

нако отсутствие последнего в капиллярах клубочков некоторые авторы связывают с высокой активностью фибринолиза у собак [15] и собственной высокой фибринолитической активностью гломерул [8]. Тем не менее использование электронно-микроскопического метода позволило нам выявить преципитаты фибрина в гломерулярных капиллярах.

Таким образом, ранние изменения, формирующиеся в почках в инициальном периоде эндотоксического шока, характеризуются поражением микроциркуляторного русла и вакуольно-жировой дистрофией канальцев. На фоне развивающегося шока в капиллярах гломерул наблюдается гемостаз, агрегация тромбоцитов и преципитация фибрина. Сочетанное действие брюшнотифозного эндотоксина, активированных лизосомальных ферментов и биогенных аминов приводит к нарушению клубочковой фильтрации, а также редуцированию облигатной и факультативной реабсорбции в канальцах и собирающих трубочках.

ЦНИЛ и кафедра патологической физиологии
Ростовского медицинского института

Поступила 19/XII 1977 г.

Է. Ա. ԲԱՐԴԱԽՉԻԱՆ, Յու. Պ. ՉԵՐԵՊԱՆՈՎԱ

ԷՆԴՈՏՈՔՍԻՆԱՅԻՆ ՇՈԿԻ ՍԿԶԵՆԱԿԱՆ ՇՐՋԱՆՈՒՄ ՆՆՖՐՈՆԻ ԱՆՏՐԱՑԻԱՅԻ ԱՆԴՐԱԴՈՒՅՎԱԾՔԱՅԻՆ ՀԻՄՔԵՐԸ

Շների վրա կատարված փորձերում ուսումնասիրվել են նեֆրոնի առաջնային փոփոխությունները, ներերակային ճանապարհով էնդոտոքսին ներարկելուց 30 րոպե հետո: Հաստատված է, որ զարկերակային ճնշումը միջին հաշվով իջնում է սնդիկի սյան 40 մմ-ի շահով: Այդ դեպքում կծիկների մազանոթներում և միջխողովակային երակներում նկատվում է արտահայտված գերարյունություն, թրոմբոցիտների կպչունության ձևափոխում և ֆիբրինի նստեցում: Զգալի փոփոխություններ են նկատվում Բոումեն-Շումլանսկու պատիճի ընդերային և առպատային թերթիկների բջիջներում: Նեֆրոնի պրոքսիմալ և դիստալ բաժինների, ինչպես նաև հավաքող խողովակների էպիթելի փոփոխությունները բնութագրվում են վակուոլ-ճարպային դիստրոֆիայի զարգացումով:

Ննթադրվում է, որ էնդոտոքսինի լեյկոցիտների և էնդոգեն բիոգենամինների զուգակցված ազդեցությունը բերում է կծիկային ֆիլտրացիայի խանգարմանը, պարտադիր և ոչ պարտադիր ռեաբսորբցիայի:

E. A. BARDAKHCHIAN, YU. P. CHEREPANOV

ULTRASTRUCTURAL BASES OF NEPHRON ALTERATION IN EARLY PERIOD OF ENDOTOXIC SHOCK

It is shown that the changes in kidney in initial period of endotoxic shock are manifested by affection of microcirculatory bed and vascular—fatty dystrophy of tubules. In capillaries of the glomerulus it

takes place intravascular coagulation, which combined with decrease of obligatory and facultative reabsorption disturbs the function of the nephron.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бардахьян Э. А. Автореф. дисс. докт. Ростов-на-Дону, 1972
2. Бардахьян Э. А., Гаврилова Т. М. В кн.: Доклады к III объединенной научной конференции медицинских и научно-исследовательских институтов. Ростов-на-Дону, 1966, стр. 135.
3. Бардахьян Э. А., Златник М. Я. В кн.: Доклады к III объединенной научной конференции медицинских и научно-исследовательских институтов. Ростов-на-Дону, 1966, стр. 136.
4. Бардахьян Э. А., Бочков Н. И. Цитология и генетика, 1976, 2, стр. 148.
5. Бардахьян Э. А., Брин В. Б. Кровообращение, 1977, 3, стр. 39.
6. Сократов Н. В., Зайцев М. Б. Урология и нефрология, 1975, 5, стр. 21.
7. Швец Ф. Фармакодинамика лекарств, т. 2. Братислава, 1963.
8. Bergstein J. M., Hoyer J. R., Michael A. Am. J. Path., 1974, 75, 195.
9. Brunson J. D., Davis R., Thomas L. Am. J. Path., 1955, 31, 669.
10. Buss H., Lamberts R., Brass H. Scann. El. Microsc., 1973. Proc.—Tres. Inst., Chicago, Ill, 1973. Chicago, Ill, (1973), 573—579.
11. Horn R., Collins R. Lab. Invest., 1968, 19, 451.
12. Krans B., Cain H. Virchows Arch., 1974, 363, 343.
13. McKay D. G. Bull. N-Y Acad. Med., 1961, 37, 796.
14. Neuhoof H., Lasch H. Anesthesiol. Intesth., 1974, 5, 65.
15. Petrucco O., Rao P., Cavanagh D. Am. J. Obst. Gyn. 1972, 114, 1060.