



Махмудов Хушнуд Улугбекович,
резидент магистратуры 3-его курса.
Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна,

д.м.н. доцент
зав. каф.2-педиатрии с курсом неонатологии
Самаркандский Государственный медицинский институт
Ахмеджанов Исмаил Ахмеджанович,
д.м.н. профессор.,
Самаркандский Государственный медицинский институт,

РОЛЬ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

АННОТАЦИЯ

В структуре хронической болезни почек особое место занимает хронический гломерулонефрит как одна из причин терминальной стадии почечной недостаточности. Функции почек по осмотическому концентрированию и клубочковой фильтрации были сохранены у 7 детей. У этих пациентов имели место прогностически благоприятные типы заболевания; у 10 из них обнаруживались незначительные изменения тубулоинтерстициальной ткани, у 1 – умеренные. Таким образом, у детей с ХГН наиболее частым оказалось сочетанное снижение осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации. По мере нарастания тяжести тубулоинтерстициального повреждения отмечено прогрессирование функциональных нарушений.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальное поражение.

Makhmudov Khushnud Ulugbekovich,
resident of the magistracy 3-courses,
Akhmedzhanova Nargiza Ismailovna,
d.m.s. Associate Professor Head of
Department 2-Pediatrics with the Course of Neonatology
Samarkand State Medical Institute
Akhmedzhanov Ismail Akhmedzhanovich,
d.m.s. professor., Samarkand State Medical Institute,

THE ROLE OF TUBULINTERSTITIAL CHANGES IN THE FORMATION OF CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

ANNOTATION

In the structure of chronic kidney disease, chronic glomerulonephritis occupies a special place as one of the causes of end-stage renal failure. Purpose of the study: to establish the role of tubulointerstitial injury (TIP) in the progression of chronic glomerulonephritis (CGN) in children and to determine the features of the TIP formation. Material and research methods. In determining the clinical forms and syndromes of glomerulonephritis, the classification of primary GN in children, adopted in 1976 (Vinnitsa), was used. Group 1 included 20 children with nephrotic CGN, group 2 - 11 patients with nephritic CGN, group 3 - 34 patients with mixed form of CGN. Results. The renal functions for osmotic concentration and glomerular filtration were preserved in 7 children. These patients had prognostically favorable disease types; 10 of them showed insignificant changes in tubulointerstitial tissue, and 1 - moderate ones. Conclusions. Thus, in children with CGN, the most frequent was the combined decrease in osmotic concentration and glomerular filtration. As the severity of tubulointerstitial damage increased, the progression of functional disorders was noted.

Key words: chronic glomerulonephritis, tubulointerstitial lesion.

Актуальность исследования. Неуклонный (ХБП) и связанных с ней инвалидностью и рост заболеваемости хронической болезнью почек смертностью представляет собой серьезную медико-

социальную проблему во всем мире. В связи с этим по-прежнему актуален поиск новых факторов риска возникновения и прогрессирования почечной недостаточности. В структуре ХБП особое место занимает ХГН как одна из причин терминальной стадии почечной недостаточности. Несмотря на то что в последние годы достигнут значительный прогресс в понимании механизмов возникновения и прогрессирования этого многофакторного заболевания, молекулярно-генетические основы, определяющие разнообразие его клинических проявлений, различия в исходах и эффективности терапии, окончательно не установлены [1].

Изменения тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) в присутствии гломерулопатий морфологически представляют собой сочетание повреждений различной степени в эпителии и базальной мембране канальцев, интерстиции, кровеносных и лимфатических сосудах. В проксимальных и дистальных канальцах, помимо дистрофии и некробиоза клеток, наблюдается атрофия эпителия, утолщение базальных мембран групп канальцев, отложение в них фибрина с последующим склерозированием [3].

В интерстиции коры выявляются лимфогистиоцитарная инфильтрация, отек, склероз, накопление частично деполимеризованных кислых мукополисахаридов типа гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата С. Отмечается расширение лимфатических сосудов, в части внутрипочечных артерий- сегментарный склероз интимы [7].

Однако, механизмы формирования тубулоинтерстициальных изменений (ТИИ) у человека изучены недостаточно. Клинических наблюдений крайне мало, исследования у детей - единичные. Не определены наиболее неблагоприятные условия, способствующие формированию ТИП при ХГН [4]. Особое внимание уделяется изучению роли воспалительного ответа, опосредуемого провоспалительными цитокинами в поражении почек.

Поскольку ответ на повреждение в конечном счете зависит от соотношения активности провоспалительных, просклеротических и противовоспалительных медиаторов, важно влияние «протективных» факторов, таких как противовоспалительный ИЛ-10 [2]. Необходимо учитывать на различных этапах патогенеза повреждения ТИТ многогранность и взаимообусловленность инициальных эффектов, клеточных взаимодействий и функций их опосредующих медиаторов, включенных как в положительные, так и в отрицательные петли повреждения, механизмы которых до конца не изучены [5].

В целом, патогенез ТИИ можно представить как процесс взаимодействия неиммунных и иммунных факторов, включающих протеинурию, тубулярную ишемию, гипоксию, элементы перекисного окисления, белковые и ферментные факторы, уменьшение функциональной почечной массы, изменения реабсорбции тубулярной жидкости, иммунные клетки, цитокины, ростовые факторы и др.

[6].

Комплексного изучения взаимодействия агрессивных и протективных факторов в патогенезе ТИИ в клинических условиях не проводилось.

Цель исследования: установить роль ТИП в прогрессировании клинических особенностей ХГН у детей.

Материал и методы исследования. При определении клинических форм и синдромов гломерулонефрита использована классификация первичного ГН у детей, принятая в 1976 г. (г. Винница). Нефротическая форма определялась у больных 1 группы, 2 группа - больные с нефритической формой при первичном ХГН, 3 группа - дети со смешанной формой ХГН. В 1 группу были включены 20 детей, во 2 группу – 11 больных, в 3 группу – 34 пациентов.

Суммарная функция почек оценивалась по концентрации креатинина, мочевины (нормальный уровень 1-1,5 мг% и 26-40,7 мг% соответственно), электролитов в сыворотке крови. Клубочковая фильтрация - с помощью определения клиренса эндогенного креатинина (нормальный уровень 80-120 мл/мин), функция осмотического концентрирования – по максимальной относительной плотности мочи в пробе Зимницкого (не ниже 1020) (с учетом пробы с сухоедением (не ниже 1026) у части больных).

Результаты исследования. Длительность болезни составила от 1 до 10 лет. Дебют: после ОРВИ - у 64,6% детей, на фоне аллергических реакций - у 15,9%, после острой пневмонии - у 2,4%, после переохлаждения - у 2,4%, без установленной причины - у 14,6%. Манифестация с развернутой клиникой нефротического синдрома имела место у 40,2% пациентов, с нефротического синдрома, гематурии - у 36,6%, с неполного НС (без отеков) - у 11%, у 12,2% больных отмечено постепенное нарастание незначительной протеинурии до нефротической.

Активность заболевания проявлялась протеинурией ($5,13 \pm 0,67$ г/сут), гиперхолестеринемией ($9,36 \pm 1,3$ ммоль/л), гипопроteinемией ($46 \pm 0,55$ г/л), гипер- α_2 -глобулинемией ($23,3 \pm 1,66\%$) у всех детей, отеки обнаруживались у 89% больных. Ускоренная СОЭ отмечена у 92,7% детей. У больных со смешанной формой ХГН имели место умеренная и выраженная артериальная гипертензия, небольшая и умеренная гематурия.

Нарушения функций почек отмечены у 97,6% детей: у 26,8% - снижение

осмотического концентрирования, у 67% - сочетанное ограничение осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации, у 3,7% - ХПН.

Пульс-терапия Метипредом оказалась эффективной у 28% детей. У 22% детей частичная клиничко-лабораторная ремиссия достигалась на фоне лечения цитостатиками, у 7,3% - на фоне длительного альтернирующего курса преднизолона per os, у 6,1% - в ответ на прием Сандиммуна. 33,6% больных были резистентны к цитостатической и интенсивной стероидной терапии.

У всех больных отмечены осложнения

стероидной терапии: экзогенный кушингоидный синдром, у 82,9% - остеопороз, у 85,4% - гастродуоденит, у 21,9% - катаракта, у 48,6% детей с НС - транзиторная АГ, 32,9% детей с повышением артериального давления получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов.

Из сопутствующих диагнозов отмечались: хронический тонзиллит – у 19,5%, пищевая аллергия – у 30,5% детей, эпилепсия – у 2,4%, вульвовагинит – у 75,6% девочек.

Вторую группу составили 11 детей с гематурической формой первичного ХГН. Наследственность по заболеваниям почек была отягощена у 43,5% больных. Длительность болезни составила от 2 до 9 лет ($4,5 \pm 0,55$). Дебют: после ОРВИ – у 37,5% больных, после аллергической реакции – у 12,5%, без видимой предшествующей причины – у 50% детей. Манифестация – с макрогематурией у 31,3%, умеренной – у 68,7%. Активность заболевания проявлялась гематурией, от небольшой до выраженной. У 25% детей гематурия сочеталась с небольшой протеинурией.

Один ребенок в связи с нарастанием протеинурии более 1 г/сут получил стандартный курс кортикостероидов без эффекта. У одного больного наряду с гематурией отмечалось умеренное повышение артериального давления, которое корригировалось приемом энала. У 37,5% детей отмечено снижение функции почек по осмотическому концентрированию. Из сопутствующих диагнозов имели место: пролапс митрального клапана – у 18,8% больных, атопический дерматит – у 12,5%.

У всех детей 1, 2 и 3 групп по данным нефробиопсии были обнаружены изменения тубулоинтерстициальной ткани, среди которых выделены 3 типа: незначительные, умеренные и выраженные.

У больных с незначительными ТИИ имело место повреждение канальцевого эпителия в виде белковой дистрофии, реже атрофии (максимально до 2/3 объема), изолированное или чаще в сочетании (в 64,6 % случаев) с очаговым поражением интерстиция в виде инфильтрации и склероза (до 1/3 объема).

У детей с умеренными изменениями ТИТ обнаруживались тубулярные повреждения (гиалиново-капельная, реже зернистая дистрофия канальцевого эпителия наряду с различной степенью атрофии) от 1/3 до 2/3 объема и более в сочетании инфильтрацией и склерозом интерстиция до 2/3 объема почечной ткани.

У пациентов с выраженными изменениями ТИТ отмечались канальцевые повреждения до 2/3 объема и более (с преобладанием гиалиново-капельной дистрофии и значительно выраженной атрофии) в сочетании со склерозом и инфильтрацией интерстиция, более 2/3 объема.

У детей 2 группы (с гематурической формой ХГН) основные клинико-лабораторные показатели активности патологического процесса, в целом, не имели существенных различий в зависимости от степени тубулоинтерстициального повреждения, тем не менее, более тяжелые клинические проявления

заболевания (значительная протеинурия, артериальная гипертензия) сочетались с более выраженными изменениями тубулоинтерстициальной ткани (умеренными ТИИ).

Функции почек по осмотическому концентрированию и клубочковой фильтрации были сохранены у 7 детей. У этих пациентов имели место прогностически благоприятные типы заболевания; у 10 из них обнаруживались незначительные изменения тубулоинтерстициальной ткани,

у 1 - умеренные. Функция почек по компенсации метаболического ацидоза в пробе с хлоридом аммония, проведенной у 65 больных с первичным ХГН была сохранена у всех.

Обсуждение. Необходимо отметить, что у детей 1 и 3 групп по мере нарастания тяжести тубулоинтерстициального повреждения обнаружено достоверное увеличение уровня протеинурии и гипопроteinемии ($p < 0,05$). Ответ на патогенетическую терапию также зависел от степени ТИИ: при незначительных ТИИ частичная клинико-лабораторная ремиссия достигнута у всех детей, при умеренных изменениях ТИТ – у 70%, при выраженных – у 41,5%.

Функциональное состояние почек у всех детей этих групп оценивалось в динамике в активную стадию в течение первых 2 лет заболевания и в последующем – через 5 лет от его дебюта.

У детей 1 и 2 групп степень снижения осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации и прогрессирование нарушений функций почек зависели от выраженности изменений ТИТ. Достоверных различий в изучаемых показателях среди этих больных обнаружено не было. В то же время, средний уровень клубочковой фильтрации у этих пациентов и в ранние сроки заболевания, и после 5 лет от его начала, был достоверно ниже, чем указанные параметры у больных 2 группы. У детей 3 группы средний уровень КФ оказался достоверно ниже, чем в 1 группе, лишь при длительности заболевания до 2 лет.

Для уточнения зависимости функционального состояния почек при различной степени ТИИ от клинических форм ХГН проанализирован уровень парциальных функций почек у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита в сравнении с теми же показателями у пациентов с нефротической формой (1 и 2 группы).

В целом, у больных с гематурической формой ХГН были обнаружены лишь незначительные (56,3%) и, в меньшей степени, умеренные (43,7%) изменения тубулоинтерстициальной ткани, тогда как у детей с нефротической формой незначительные ТИИ отмечались только в 15,9% случаев, а 43,9% больных имели выраженные изменения ТИТ. Установлено, что и при гематурической, и при нефротической формах ХГН степень ренальных дисфункций зависела от тяжести тубулоинтерстициальных изменений.

Выводы. Таким образом, у детей с ХГН наиболее частым оказалось сочетанное снижение осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации. По мере нарастания тяжести ТИП

отмечено прогрессирование функциональных нарушений. Оно выражалось как в снижении уровня осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации, так и в увеличении общего числа детей с ограничением ренальных функций и процента больных с сочетанными функциональными нарушениями. Ренальные дисфункции обнаруживались, главным образом, в присутствии

прогностически неблагоприятных типов.

Однако, в независимости от наличия неблагоприятных факторов, прогрессирование функциональных нарушений отмечено по мере нарастания ТИИ. ТИИ влияли на осмотическое концентрирование и клубочковую фильтрацию уже в ранний период заболевания.

Список литературы/ Iqtiboslar/ References

1. Камышова Е.С., Швецов М.Ю., Кутырина И.М., Бурденный А.М., Чжэн А., Носиков В.В., Бобкова И.Н. Клиническое значение полиморфных маркеров генов TNF, IL-6 и IL-10 при хроническом гломерулонефрите // Терапевтический архив. 2016; № 6, с. 45-50.
2. Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Иваницкий Л.В., Корогодина А.Д. Влияние полиморфизмов генов интерлейкина-10 и интерлейкина-28 на развитие и течение волчаночного нефрита // Терапевтический архив. 2015; 87(6), с. 40-44.
3. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Непринцева Н.В. Мочевые маркеры повреждения подоцитов: значение для оценки течения и прогноза хронического гломерулонефрита // Терапевтический архив. 2015; № 6, с. 34-39.
4. Vazquez-Huerta DI, Alvarez-Rodriguez BA, Topete-Reyes JF et al. Tumor necrosis factor alpha-238 G/A and 308 G/A polymorphisms and soluble TNF- α levels in chronic kidney disease: correlation with clinical variables. Int J Clin Exp Med. 2014. 7(8), p. 2111-2119.
5. Liang Y, Zhang J, Zhou Y, Xing G, Zhao G, Liu Z. Proliferation and Cytokine Production of Human Mesangial Cells Stimulated by secretory IgA isolated from patients with IgA nephropathy // Cel Physiol Biochem. 2015. 36 (5), P.1793-1808.
6. Папаян К.А., Капустин С.И., Савенкова Н.Д., Папаян Л.П., Федотова Е.П., Головина О.Г. Полиморфизм генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, у пациентов с нефротическим синдромом, первичным и вторичным гломерулонефритом // Нефрология, 2015. №3, с. 59-64.
7. Cadnapaphornchai M.A., Tkachenko O., Shchekochikhin D., Schrier R.W. The nephritic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications // Pediatr Nephrol. 2014, 29 (7). P. 1159-1167