

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

А.А. ВЯЛКОВА

ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Росздрава»

Представлен анализ этиологии, патогенеза, диагностики, лечения, вариантов диспансерного наблюдения детей с тубулоинтерстициальным поражением почек у детей на основе опыта врачей Оренбургской области.

Ключевые слова: тубулоинтерстициальное поражение почек, бета-лизинурия, патология мочевыделительной системы.

Die aktuelle probleme tubulointerstiziale veränderungen den nieren bei den kindern.

A.A. Vjalkova

Es ist die Analyse der Ethologie, des Pathogenesis, der Diagnostik, der Behandlung, der Varianten der Dispansernbeobachtung der Kinder mit den Nieren bei den Kindern aufgrund der Erfahrung der Ärzte Gebietes Orenburg vorgestellt.

Schlüsselwörter: tubulointerstiziale Veränderungen den Nieren, bete-Lisinurie, Pathologie des Nierensystems.

Внимание к проблеме тубулоинтерстициального поражения почек (ТИПП), закономерно усиливающееся в последние годы, продиктовано его высоким удельным весом в патологии органов мочевой системы (ОМС), трудностями диагностики и нерешенными вопросами терапии.

Общепризнанным является факт неуклонного роста числа больных как с первичным (тубулоинтерстициальный нефрит), так и вторичным ТИПП, развивающимся при хроническом гломеруло-нефрите (ГН), системных, обменно-эндокринных заболеваниях, врожденных пороках развития органов мочевой системы (аномалии положения, развития почек), туберкулезе почек, опухоли почки, нефролитолизе, инфекционных или других заболеваниях.

Все это делает чрезвычайно актуальным поиск методов ранней диагностики ТИПП, основанных на клиническом анализе, использование которых позволяет предотвратить или отсрочить прогрессирование тубулоинтерстициального фиброза, который нередко определяет исход ренального пораже-

ния различной этиологии и разных механизмов его развития.

Педиатрическая наука обогатилась новыми данными, позволяющими в настоящее время не только установить этиологию, механизм формирования и хронизации ТИПП, включающих пути реализации генных и тератогенных воздействий, роль эндогенных и экзогенных факторов, участие иммунной, нейро-эндокринной систем, роль мембранопатологических процессов, но и активно влиять на течение нефропатий с ТИПП. Именно этиологический принцип диагностики, широкое использование методов превентивного и патогенетического воздействия может в ряде случаев существенно изменить прогноз.

На современном этапе тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) определяют как неспецифическое воспаление интерстиция абактериального и бактериального происхождения с вовлечением в процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов [1-4]. Именно абактериальное интерстициальное воспаление нередко является основой для наложения микробно-

воспалительного процесса в почках, а наблюдаемое бактериальное поражение интерстиция является чаще вторичным.

Существующее мнение о разграничении ТИПП микробного и абактериального характера сменилось представлением о стадийном развитии тубулоинтерстициального воспаления [5-10].

На основе многолетнего проспективного наблюдения при использовании комплекса клинико-генеалогических, иммунологических, биохимических и микробиологических методов нами научно обосновано патогенетическое единство двух стадий тубулоинтерстициального нефрита - абактериального и бактериального [7].

ТИН - это полиэтиологическое заболевание, развитие которого обусловлено многочисленными причинами [1, 11].

Ранняя диагностика ТИПП основана на выявлении факторов риска патологии, а также этиологических и патогенетических особенностей заболевания у конкретного больного.

При длительном многолетнем наблюдении за детьми, у которых развился ТИН выявлено два варианта течения тубулоинтерстициального процесса в зависимости от характера сочетаний эндогенных (в т.ч. наследственных факторов и средовых (в т.ч. инфекционных) воздействий: стойкая абактериальная стадия тубулоинтерстициального воспаления (15%), длительная (более 5 лет) клинико-лабораторная ремиссия бактериального ТИН (20%) и рецидивирующее течение с чередованием абактериальной и бактериальной стадий тубулоинтерстициального воспаления (65%) [7].

Эндогенные причины и факторы риска развития ТИПП [1]:

- генетические;
- аномалии развития и/или дисплазия почек;
- обменные нарушения (гипероксалурия, уратурия);
- мембранопатологические процессы;
- гипоксия.

Подтверждена особая роль заболева-

ний почек матери как фактора риска развития ТИН у ребенка [7]: в группе детей, родившихся от матерей с хроническим пиелонефритом, заболевания почек встречались у 69,2% из них и наблюдались в 4 раза чаще, чем в группах сравнения ($p < 0,05$).

У всех детей с развившимся ТИН выявлена высокая частота перинатальных факторов, в т.ч. влияние гипоксии, обусловленной патологическим течением беременности и родов у их матерей. У детей с бактериальной стадией ТИН в 5-10 раз чаще, чем у детей с предрасполагающими состояниями имелись указания в материнском анамнезе на осложнения течения беременности (угроза прерывания беременности, пиелонефрит беременных или обострение хронического пиелонефрита, ОРВИ и грипп во 2-й половине беременности, токсикоз I-II половины).

Экзогенные причины:

- воздействие вирусов, бактерий, лекарств;
- влияние экологических факторов (тяжелых металлов);
- лучевое воздействие и другие.

Среди факторов, этиологически связанных с развитием ТИПП, особое место отводится роли вирусной инфекции. У детей с ТИН установлена прямая зависимость характера течения ТИПП от вирусного влияния. Вирусное поражение мочевого тракта выявляется как в абактериальную, так и бактериальную стадию ТИПП. Присутствие вирусов преимущественно (89,1%) группы Коксаки А и В (иммунофлюоресцентным методом и серологическими исследованиями крови) выявлено у 36,8% больных и сохранялось в неактивную стадию у 51,1% детей, заболевших ТИН. В бактериальную стадию у 82,1% больных выявлена персистенция вирусов в ассоциации с бактериальной инфекцией.

Установлена возможность формирования бактериальной стадии ТИН под влиянием комбинации Коксаки-вирусной и персистентной бактериальной инфекции при неполноценности неспецифи-

ческих противoinфекционных механизмов, пролонгированном повышении процессов перекисления липидов и угнетении антиоксидантной функции [7].

Патогенез и механизм развития ТИПП различен:

1. Воздействие на почечную ткань циркулирующего в крови и/или выделяемого с мочой вируса или его токсинов с появлением в паренхиме почек патогномичных изменений.

2. Развитие иммунного поражения с отложением иммунных депозитов в эпителии канальцев или интерстиции (при инфекционном ТИПП), содержащих антиген возбудителя.

3. Сочетание этих процессов.

Неблагоприятный механизм воздействия вирусов или закодированных последними молекул может быть активация лимфоцитов и моноцитов с освобождением цитокинов, которые увеличивают образование лейкотриенов, тромбксана, способствующих развитию ишемии [12-14]. Доказано участие вирусов в развитии иммунопатологических реакций и формировании иммунных депозитов, откладывающихся на базальных мембранах. Обсуждается прямое и не прямое цитотоксическое воздействие инфекционного фактора на различные отделы нефрона с развитием нарушений внутривисочечной гемодинамики.

Лимфогистиоцитарные инфильтраты в интерстиции (морфологический признак реакции замедленной гиперчувствительности) возникают при накоплении вирусных (бактериальных) антигенов в канальцах и (или) интерстиции с образованием антител, либо иммунных комплексов, а также при развитии клеточных проявлений реакции гиперчувствительности замедленного типа. Возможно образование антител к тубулярной базальной мембране. Установлены факторы повреждения почечной паренхимы при ПМР [15].

Прогрессирование тубулоинтерстициального процесса, чередование бактериальной и абактериальной стадий тубулоинтерстициального нефрита наблюдается у больных при персистенции вирусно-

бактериальной инфекции, сниженной противoinфекционной защите и повышении процессов свободнорадикального окисления, что делает целесообразным использование при тубулоинтерстициальном нефрите превентивной терапии, направленной на подавление свойств возбудителя, обуславливающих его способность к персистенции, а также оказывающей иммуномоделирующий и антиоксидантный эффект на макроорганизм.

Формирование абактериального тубулоинтерстициального нефрита наблюдается у детей при вирусном поражении мочевого тракта, персистенции вирусно-бактериальных возбудителей, способных к внутриклеточному паразитированию, активации процессов перекисления липидов и снижению ферментов антиоксидантной защиты.

Клиническими критериями риска развития нефрита и его прогрессирования являются:

- выявление высокой частоты нефропатий у родителей и ближайших родственников;
- сочетание аномалий органов мочевой системы с метаболическими нарушениями;
- перенесенная гипоксия с развитием нейровегетативной дисфункции в сочетании с нестабильностью цитоплазматических мембран;
- выявление возбудителей с высоким уровнем антилизосомной активности, характеризующихся способностью к деградации более 5 мг лизоцима;
- ассоциация персистентной вирусно-бактериальной инфекции (вирусы Коксаки + кишечная палочка).

Диагностика ТИПП

Основой диагностики ТИПП является обобщение данных общеклинического обследования больного и результатов современных параклинических исследований, позволяющих на основе клинкоморфофункционального подхода верифицировать диагноз нефрит (ГН, ТИН, пиелонефрит), выявить первичную патологию других органов и систем (ревматоидный артрит, сахарный диабет,

системная красная волчанка, геморрагический васкулит, нарушение пуринового обмена, уrolитиаз, эссенциальная криоглобулинемия, гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера, солидные опухоли, лимфомы, моноклональные гаммапатии, лекарственная нефропатия, гипертоническая болезнь, хронический гепатит и др.) и исключить уropатии (аномалии органов мочевой системы и сосудов, пузырно-мочеточниковый рефлюкс).

В настоящее время является общепризнанным возможность диагностики ТИПП на основании современных клинико-параклинических данных и функциональных исследований, подтверждающих преобладание повреждения канальцев и интерстиция.

Научно обоснованы критерии стадийности ТИН, разработаны методы ранней диагностики и профилактики прогрессирования абактериального и бактериального ТИПП у детей (А.А.Вялкова, 1989). Доказано, что точность диагностики ТИПП и своевременное выявление причин развития (этиологический подход), и патогенетических особенностей заболевания у конкретного ребенка служит основой рациональной лечебной тактики.

В патогенезе ТИПП важную роль играют неиммунные механизмы [16], в т.ч. гормонально-мессенджерные системы: ангиотезин II и тромбоксан A2 способны вызывать спазм сосудов с развитием ишемии коркового вещества почек, что приводит к нарушению функции почечных канальцев (ПК).

Для выяснения механизмов развития ТИПП, которое определяет прогрессирование и хронизацию патологии почек и оценки функционального состояния проксимального отдела нефрона, информативен тест β 2-микроглобулинурии.

Установлено, что β 2-микроглобулин фильтруется в клубочках и на 100% реабсорбируется в ПК. При формировании ТИПП экскреция β 2-микроглобулина с мочой, бета-лизина с мочой достоверно возрастает. При проведении диффе-

ренциального диагноза между предрасполагающими состояниями на уровне органов мочевой системы и ТИН информативен бета-лизиновый тест мочи как чувствительный показатель наличия воспалительного процесса в почках [17].

В диагностике применяются биохимические исследования с определением кристаллов, суточной экскреции ЩК, МК, иммунологические и функциональные исследования.

При всех формах отмечаются тубулярные нарушения (ГААУ, снижение ацидо-аммиогенеза, снижение оптической плотности мочи, секреторной, экскреторной функции канальцев).

На урограммах часто выявляют аномалии ОМС без нарушения уродинамики.

УЗИ: изменение размеров почек, рено-кортикального индекса, отставание роста почечной паренхимы.

Лабораторные показатели ТИПП: канальцевая тубулярная протеинурия (неспособность проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки, профильтрованные в нормальных клубочках) характеризуется:

- низким уровнем (не превышает 1 г/сут) экскретируемого белка;
- белок представлен альбумином, лизоцимом, β 2-микроглобулином, иммуноглобулинами;
- преобладает β 2-микроглобулинурия над альбуминурией при отсутствии высокомолекулярных белков (выявляется биохимическим, иммуногистохимическим методом).

Доказано, что лизоцимурия зависит от фазы воспалительного тубулоинтерстициального процесса и функционального состояния почек; уровень лизоцима в моче увеличивается при тубулярной почечной недостаточности. Особое значение имеет оценка функционального состояния почек у детей в сочетании с эхографическими показателями на ранней доклинической стадии формирования ТИПП, так как функциональные и морфологические изменения в почках проявляются значительно раньше, чем

клинические симптомы ренального процесса [18]. Экскреция с мочой альбумина (микроальбуминурия) появляется раньше других признаков почечных нарушений, которые выявляются доступными в настоящее время методами [19]. В последние годы появляется все больше данных о «токсическом» действии протеинурии, как фактора, активно повреждающего структуры почечной ткани, усиливающего воспаление и индуцирующий фиброз, прежде всего тубулоинтерстициальный (ТИФ). Доказано, что интенсивная реабсорбция эпителием проксимальных канальцев больших количеств профильтрованных белков приводит к активации клеток эпителия с экспрессией генов воспалительных и вазоактивных веществ, в т.ч. трансформирующего фактора роста (ТФР-β), моноцитарного хемоаттрактивного протеина и эндотелинов. Молекулы этих веществ, вырабатываемые почечными канальцами в избыточных количествах, секретируются через базальные отделы клеток в интерстиций, приводя к воспалению, предшествующему нефросклерозу.

Отсутствие клинических проявлений ТИН у ребенка не означает отсутствие ТИПП-паренхиматозных и/или тубулярных поражений почек.

Одной из причин редкой диагностики ТИН как первичного самостоятельного заболевания является ошибочная интерпретация его клинико-лабораторных признаков, рассматриваемых в качестве симптомов других заболеваний (гломерулонефрита, пиелонефрита, наследственного нефрита), либо признаков заболевания, на фоне которых развивается вторичное ТИПП [1].

Прогностическими признаками неблагоприятного клинического течения заболевания с наложением бактериального тубулоинтерстициального процесса являются снижение тубулярных функций, стойкая бета-лизинурия, стабильно-высокий уровень показателей перекисления липидов, угнетение ферментов антиоксидантной защиты, снижение факторов противоинфекционной резис-

тентности в сочетании с персистенцией вирусов Коксаки и внутриклеточно паразитирующей кишечной палочкой, обладающей высокой способностью к инактивации лизоцима.

В группу высокого риска по развитию ТИПП должны быть отнесены дети, перенесшие гипоксию в перинатальном периоде, при выявлении обменных нарушений, ПМР, аномалий органов мочевой системы или нейровегетативной дисфункции с синдромом нейрогенного мочевого пузыря, хронического цистита, рожденных женщинами с патологией почек, имевшими контакт с профессиональными и другими средовыми вредностями, в т.ч. с Коксаки-вирусной инфекцией.

Высокая частота формирования тубулоинтерстициального поражения почек у детей с предрасполагающими состояниями требует постоянного диспансерного наблюдения за ними с систематическим контролем за функцией почек, а также УЗИ-мониторингом почек, контролем показателей противоинфекционной защиты, обменными нарушениями для их своевременной коррекции с целью профилактики возникновения и прогрессирования тубулоинтерстициального процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коровина Н.А. Семиотика и патогенез хронического интерстициального нефрита у детей. Автореферат дисс. на соиск. уч. степ. доктора мед. наук. М., 1979. 31 с.
2. Коровина Н.А., Захарова И.Н. // Педиатрия. 2002. Вып.2. С.99-106.
3. Jones C.L., Eddy A.A. // Pediatric Nephrology. 1992. Vol.6. P.572-586.
4. Папаян А.В., Соловьев А.А., Стяжкина И.С. и др. Инфекция органов мочевой системы у детей. Роль органической и функциональной обструкции. Лекция. С.-Петербург, 2001. 39 с.
5. Тарева И.Е. Нефрология/ Под ред. И.Е.Таревой. М.: Медицина, 1995. Т.1. 416 с.
6. Тарева И.Е. Нефрология. Руко-

водство для врачей/ Под ред. И.Е.Таревой. М.: Медицина, 2000. 687 с.

7. Вялкова А.А. Роль факторов предрасположения в формировании и хронизации тубулоинтерстициального нефрита у детей. Автореферат дисс. на соиск. уч. степ. доктора мед. наук. М., 1989. 46 с.

8. Вялкова А.А. Нефрология детского возраста. Пособие УМО/ Под ред. А.А.Вялковой. Оренбург, 2001. 158 с.

9. Клембовский А.И. Анатомо-гистологическая характеристика почек у детей (Клиническая патоморфология нефропатий). В кн.: Детская нефрология. 1989. С.27-55.

10. Клембовский А.И. Диспластические основы развития нефропатий в детском возрасте// Педиатрия. 1989. Вып.1. С.53-60.

11. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. и др. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Пособие для практических врачей. М.: Принт-Партнер, 2000. 48 с.

12. Cameron J.S. Tubular and interstitial factors in the progression of glomerulonephritis// *Pediatric Nephrology*. 1992. Vol.6. №3. P.292-303.

13. Siampoules K.C. Virus-related acute renal failure/ The clinical course and outcome of hemorrhagic fever with renal syndrome// *Nephrol. Dial.Transpl.* 1994. Vol.9. Suppl.4. P.111-115.

14. Wiecek A., Zeiez M., Ritz E. Role of infection in the genesis of acute renal failure// *Nephrol. Dial.Transpl.* 1994. Vol.9. Suppl.4. P.1-18.

15. Паунова С.С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей. Автореферат дисс. на соиск. уч. степ. доктора мед. наук. М., 2004. 43 с.

16. Мухин Н.А. Актовая речь// Нефрология и диализ. Т.8. №4. 2006. С. 298-309.

17. Вялкова А.А., Бухарин О.В., Архиреева В.А. и др. Ас. 1337777. 1987// Способ диагностики пиелонефрита.

18. Cameron J.S. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis// *Quart. J. Med.: New Series* 66. 1988. №250. P.97-115.

19. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С// *Тер.архив*. 2000. №6. С. 1-5.