

УДК 616.611-002-053.2/5

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ (ТИИ) – ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

© 2004 г. Л.И. Стахурлова

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

С целью изучения роли неблагоприятного влияния изменений тубулоинтерстициальной ткани (ТИИ) в прогрессировании гломерулонефрита изучена морфология ткани почки и уропротеинограммы (УПГ) у 119 и 47 детей соответственно. Установлено, что ТИИ наблюдаются часто при гломерулонефрите, связаны с такими симптомами как артериальная гипертензия и протеинурия. Исход заболевания зависит от степени изменений канальцев и интерстиция почечной ткани. Изучение УПГ помогает установить поражение тубулоинтерстициальной ткани при гломерулонефрите и имеет прогностическое значение.

Введение

Болезни клубочков остаются одной из наиболее частых причин хронической почечной недостаточности, поэтому выяснению факторов прогрессирования почечных изменений при гломерулонефрите (ГН) в последние годы уделяется много внимания. В литературе представлены материалы [14] о значении различных механизмов развития и прогрессирования повреждения почечной ткани при ГН, а именно: иммунологических, клеточных, молекулярных, гемодинамических и других. Структурно-функциональные сравнения выявили значимость тубулоинтерстициальных изменений в нарушении клубочковой фильтрации и прогрессировании [18]. Изучение гломерулонефрита у человека и животных позволили определить тубулоинтерстициальные повреждения как прогностический индикатор, при этом были обозначены возможные факторы развития и прогрессирования, как-то: экспрессия белка отдельных цитокинов, факторов роста в эпителии канальцевых клеток, лейкоцитах, фибробластах интерстиция.

Поражение канальцев, стромы при ГН способствуют раннему нарушению функций почек и могут вести к развитию нефросклероза.

Один из механизмов развития повреждения тубулоинтерстициальной ткани при ГН – это фильтрация белков поврежденными клубочками. Это только гипотеза, но она помогает объяснить связь развития склероза интерстиция и прогрессирования почечной недостаточности со степенью протеинурии [11]. Проксимальные канальцевые клетки реабсорбируют белки, присутствующие в канальцевой жидкости, которые оказывают патологическое воздействие на канальцы. Недавние исследования показа-

ли, что клетки проксимальных канальцев при этом могут продуцировать молекулы воспаления, способные вызвать патологический процесс в интерстиции [12]. В интерстиций притягиваются клетки воспаления – в основном макрофаги и Т-лимфоциты. Это сопровождается отложением внеклеточных матричных белков с формированием склероза.

Канальцы и интерстиций могут отражать изменения в гломерулах при ГН и, наоборот, болезнь может непосредственно вовлекать канальцы и интерстиций через интерстициальные клетки и цитокины, факторы роста и другие модуляторы интерстициального фиброза [12].

Морфологическим выражением тубулярных нарушений у больных ГН являются различные виды дистрофических изменений нефроцитов, которые обнаруживаются при многих морфологических типах. Из дистрофических проявлений при тубулярном компоненте чаще всего встречаются различные виды белковой дистрофии (зернистая, гиалиново-капельная, вакуольная, гидropическая, жировая), а также атрофия эпителия [4].

Тубулоинтерстициальный процесс при ГН характеризуется кроме выраженной дистрофии и атрофии эпителия канальцев, склерозом стромы и инфильтрацией интерстиция [2,3]. Вопрос о соотношении поражения канальцев и стромы почек при ГН в литературе обсуждается неоднозначно. Многие исследователи [1,5,6] доказывают, что частота и степень поражения канальцев и стромы зависят от морфологического варианта ГН, возрастая и достигая максимума при диффузных фибропластических изменениях. Эти и другие авторы [9] связывают выраженность изменений интерстиция со степенью поражения клубочков. Однако, возможны значитель-

ные изменения канальцев и при минимальных поражениях клубочков [8].

Все авторы, исследующие тубулоинтерстициальные изменения при ГН, единодушны в определении их неблагоприятного прогностического значения. Имеются сведения о значительном сокращении пятилетней выживаемости больных ГН при развитии ТИИ и нарастании склеротических изменений в почках [19]. Десятилетняя выживаемость больных уменьшалась при мезангиопролиферативном ГН с тубулоинтерстициальными изменениями до 65%, при отсутствии этих изменений она равнялась 92% [10].

Доказана связь гипертонии и степени протеинурии с поражением канальцев и интерстиция при ГН [5,6,7]. У больных с расширением интерстиция коркового слоя, АД всегда повышено. Этого нет при изменении только гломерул [10]. Механизм, при помощи которого протеинурия вызывает ТИИ, неизвестен, но предполагают, что перегрузка белком приводит к активации эпителия тубулярных клеток. Синтезируются в большом количестве цитокины, которые секретируются в интерстиций и способствуют развитию в нем воспаления. Предполагается связь воспаления интерстиция с неселективным характером протеинурии и отсутствием при селективном характере протеинурии медиаторов воспаления (в частности хемотрактантов для макрофагов) запускающих, инициирующих иммунологический процесс в интерстиции [15]. Вот поэтому при селективной протеинурии, которая имеет место при нефротическом синдроме с

минимальными изменениями, тубулоинтерстициального воспаления обычно нет [16].

Считается, что только при ГН с неселективной протеинурией появляется воспаление интерстиция коры, так как в этом случае, реабсорбируясь в канальцах, Ig и фрагменты гломерулярной базальной мембраны играют важную роль в инициировании Т-клеточного иммунного ответа в интерстиции почки. Они являются как бы аутоантигенами к Т-лимфоцитам, стимулируя их. Продукция цитокинов, в свою очередь, активизирует фибробласты (фиброциты). В результате увеличивается выработка коллагена, приводящая к фиброзу интерстиция [15].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа повреждения тубулоинтерстициальной ткани при ГН нами изучались материалы нефробиопсий 119 пациентов и результаты уропротеинограмм у 47 больных в возрасте от 3 до 15 лет. Нефробиопсия проведена в хирургическом отделении пункционной иглой закрытым или полукрытым методом. Ткань почки изучалась методом световой микроскопии. Качественный состав белка мочи (уропротеинограмма) исследован методом автоматизированного гель-электрофореза в полиакриламидном геле на Phast-system, Farmacia, Sweden [13]. Математическая обработка материала проводилась с использованием стандартных программ. Статистическая значимость различий показателей в группах оценивалась по t критерию Стьюдента.

Таблица 1

Качественный состав белка мочи при ГН с учетом ТИИ

Мол. Масса кДа	Фракции белка	ГН с ТИИ N=22		ГН без признаков ТИИ N=25		P
		N	%	N	%	
10-40	Лизоцим, бета2 микроглобулин, альфа 1 микроглобулин	18	81,8	13	52,0	<0,05
41-66	Преальбумины	21	95,45	15	60,0	<0,05
67	Альбумины	22	100	25	100	
68-76	Постальбумины, тран сферин	22	100	23	92,0	
77-100	Гаптоглобин	17	77,27	12	48,0	<0,05
>100-150	Имуноглобулины	20	90,91	15	60,0	<0,05
>150	Белки высокой молекулярной массы	10	45,51	6	24,0	

Примечание – кДа –килодальтон. В таблице приведены только достоверные различия между показателями

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При качественной оценке уротеинограмм (УПГ) установлена большая частота присутствия всех выявленных белковых фракций в моче пациентов с ТИИ на фоне ГН. В активном периоде при постоянном присутствии альбумина (100%) более чем в 90,0% выявлены преальбумины, постальбумины и трансферин, а также Ig. Часто определены микроглобулины – в 85,71% (которые отражают тубулярные изменения) и гаптоглобин – в 80,95%. Почти у половины детей выявлены высокомолекулярные белки (42,86%), табл. 1.

Необходимо отметить, что при обследовании в динамике детей, где исчезали белки, характерные для повреждения канальцев (микроглобулины) – ремиссия достигнута в первые три месяца от начала ГН; у детей, где смешанная протеинурия сохранялась в динамике (обследование проведено в первый месяц и с интервалом в один месяц), ремиссии в первые три месяца ГН не достигнуто. Дети с гломерулонефритом без ТИИ имели меньше белковых фракций в составе мочи, чем пациенты с ТИИ (это касалось микроглобулинов, преальбуминов, гаптоглобина и Ig), табл. 1. Пациенты при наличии микроглобулинов в составе белка мочи (т.е. смешанный или тубулярный тип протеинурии) отличались от детей с отсутствием микроглобулинов более частой анемией – 45,4%, гематурией – 81,8%, лейкоцитурией – 72,7%, большей степенью протеинурии – $0,63 \pm 0,28$ г/л. У больных с отсутствием микроглобулинов в моче анемия зафиксирована в 2 раза реже – 20,0%, гематурия в 50,0%, лейкоцитурия в 60,0%, степень протеинурия составила всего $0,22 \pm 0,09$ г/л.

Нефробиопсия была проведена 76 мальчикам и 43 девочкам. Средний возраст к моменту проведения биопсии почки колебался от 3-х до 15-и лет, в среднем составил $10,29 \pm 0,24$ года. При ГН без нефротического синдрома (НС) морфологические признаки тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) выявлены в 36,17% (у 17-и из 47-и детей) и значительно чаще (в 56,94%) они обнаружены при наличии НС.

Установлено, что артериальная гипертония (АГ) достоверно чаще присутствовала у больных с изменениями канальцев и интерстициальной ткани почек (48,28%) и 9,81% у пациентов без ТИИ ($p < 0,001$). Также значительно чаще в группе детей с ТИИ снижалась функция концентрирования (60,34% и 11,47% у детей без ТИИ, $p < 0,001$). Эта закономерность наблюдалась в обеих исследуемых группах (и с НС и с его отсутствием).

Размеры почек были достоверно чаще увеличе-

ны при наличии морфологических признаков ТИИ, чем при их отсутствии только в группе детей без НС (52,94% и 23,33% соответственно, $p < 0,05$). У детей же с НС и в целом по группе наблюдалась аналогичная тенденция.

Мы проанализировали частоту АГ при ГН с признаками ТИИ с учетом различной степени протеинурии. Этот анализ был проведен для уточнения факта связи не только артериальной гипертонии, но и степени протеинурии с развитием изменений в интерстициальной ткани. У больных гломерулонефритом выявлено увеличение частоты развития ТИИ при нарастании степени протеинурии (100% детей имели ТИИ с АГ и протеинурией более 2,5 г/сутки и всего 58,38% – при суточной экскреции белка с мочой до одного грамма).

Однако когда мы провели аналогичный анализ (установление частоты развития поражения канальцев в сочетании с интерстицием) с исключением пациентов, имеющих АГ, оказалось, что связь степени протеинурии и ТИИ отсутствовала.

Морфологические варианты ГН при наличии изменений канальцев и интерстиция (с ТИИ) были следующими: более часто выявлен мезангиокапиллярный вариант (46,55%), реже – мезангиопролиферативный – 26,69%, ещё реже минимальные изменения клубочков (13,79%), в 10,34% установлен фокально-сегментарный гломерулосклероз, в 5,17% – мембранозный и в 3,45% – экстракапиллярный ГН. Нами установлена связь изменений канальцев с патологией стромы почек. Так при максимальных изменениях канальцев почки (+++) возрастала и частота поражения интерстиция (более 60% во всех исследуемых группах); в то время как при изменениях в канальцах почки на ++ – частота поражения интерстиция колебалась от 12,5% до 45,83%.

При определении исхода гломерулонефрита учитывалось: 1) достижение полной клинико-лабораторной ремиссии; 2) улучшение (отсутствие отёков, АГ, уменьшение выраженности мочевого синдрома); 3) отсутствие улучшений или даже ухудшение состояния больного (проявляющееся в основном увеличением экскреции белка, эритроцитов с мочой).

Период наблюдения после проведения биопсии составил от одного месяца до четырёх лет. Полная клинико-лабораторная ремиссия ГН наблюдалась достоверно чаще при отсутствии ТИИ (45,90%), чем при их наличии (20,69%). Улучшение при ГН чаще (хотя и без достоверных различий) также отмечено у больных с отсутствием изменения канальцев и интерстиция. А ухудшения или отсутствие положительного эффекта выявлено значительно чаще, где эти изменения были выражены (табл.2).

Исход ГН с учетом морфологических изменений канальцев и интерстиция почки

Группы больных	Ремиссия ГН		Улучшение		Без динамики или ухудшение	
	N	%	N	%	N	%
ТИИ + N = 61	28	45,90	26	42,62	5	8,19
ТИИ – N=58	12	20,69	16	27,59	30	51,72
P 1-2	<0,01				<0,001	

Примечание – N- число больных. В таблице приведены только достоверные различия между показателями. ГН – гломерулонефрит. ТИИ – тубулоинтерстициальные изменения

Таким образом, нами установлено присутствие белков низкой молекулярной массы (микроглобулинов) у больных ГН с клинико-лабораторными признаками ТИИ. Эти дети отличались от группы пациентов без ТИИ более частой анемией, гематурией, лейкоцитурией и более значимой протеинурией. Прогноз также был связан с динамикой микроглобулинов мочи, которые сохранялись при более неблагоприятном течении. Нами выявлено, что артериальная гипертензия (АГ) присутствовала (постоянно или транзиторно) в основном там, где имело место, по данным морфологического исследования, поражение канальцев и стромы почки (48,28%) и 9,81% соответственно при ГН без ТИИ; ($p < 0,001$). Значение АГ для изменения в интерстициальной ткани при ГН указано в отдельных работах [5,6]. Но еще большее влияние на тубулоинтерстициальный процесс при ГН, как оказалось, имеет АГ в сочетании со значительной протеинурией ($> 2,5$ г/сутки). В этих случаях все 100% больных имели сопутствующие гломерулонефриту ТИИ. Но когда мы исключили больных с АГ из этого анализа, оказалось, что степень протеинурии не имела значения для “запуска” тубулоинтерстициального воспаления при ГН у детей (присутствие признаков ТИИ выявлено всего 12,50% при протеинурии $> 2,5$ г/сутки). Мы объясняем этот факт следующим: у исследуемых нами детей при значительной протеинурии ($> 2,5$ г/сутки) и отсутствии АГ в основном выявлялись минимальные изменения клубочков, то есть имел место нефротический синдром с минимальными изменениями (у 19-и из 24-х). Как указывают некоторые исследователи [11, 16, 17] в основном неселективная протеинурия может приводить к развитию ТИИ при ГН, так как в этом случае адсорбция крупномолекулярных белков (Ig, фрагментов базальной мембраны) приводит к активации иммунологических факторов (в частности Т-лимфоцитов). Увеличивается при этом продукция цитокинов, ведущая к активации

фибробластов. Данного процесса не происходит, если протеинурия имеет селективный характер, что имеет место при НС с минимальными изменениями клубочков [15], а в основном наши больные при значимой протеинурии и отсутствии АГ имели данный вариант НС. То есть, можно предположить, что на возникновение тубулоинтерстициального процесса при ГН влияет АГ и степень протеинурии, но неселективного характера.

Интересным нам показался факт, что при наличии ТИИ у пациентов с ГН чаще увеличивался размер почек, причем это было более заметно в группе без нефротического синдрома (52,94% детей с ТИИ имели увеличение размеров почек, и только у 23,33% детей без ТИИ выявлено увеличение размеров почек, $p < 0,05$). Конечно, это может быть связано с тем, что при наличии ТИИ в большей степени изменялись клубочки почки. Но в литературе есть сведения, хотя и единичные о связи размеров почек с размером канальцев при ГН с тубулоинтерстициальными изменениями. Мы изучили связь изменений канальцев и интерстиция почек с их размерами. Для исключения влияния клубочковых изменений мы взяли только больных с минимальным процессом в гломерулах. Оказалось, что при минимальном поражении гломерул в отсутствие канальцевых и интерстициальных изменений, размер почек оставался нормальным, они увеличивались при патологии в канальцах (61,90% больных) и все дети с патологией не только канальцев, но и интерстиция имели увеличение размеров почек. Из этого следует, что размер почек связан с изменениями в канальцах и интерстициальной ткани. Это справедливо для больных при ГН с ТИИ и с изменениями только в канальцах почки без значительного вовлечения в процесс интерстициальной ткани. Нами подтверждено неблагоприятное влияние поражения канальцев и интерстиция почки при ГН на течение и прогноз заболевания, более чаще установлена клинико-лабо-

раторная ремиссия при ГН без морфологических признаков ТИИ (45,90%). Отсутствие же положительной динамики или даже ухудшение (нарастание мочевого синдрома) выявлено в основном у детей с тубулоинтерстициальными изменениями (у 51,71% против 8,19% без ТИИ). По мнению Картамышевой Н.Н. с соавт. [1] ведущая роль в прогрессировании функциональных нарушений при ГН принадлежит патологии тубулоинтерстициальной ткани.

ВЫВОДЫ

1 При гломерулонефрите у детей качественный состав белка мочи имеет диагностическое значение для тубулоинтерстициальных изменений.

2 Изменения тубулоинтерстициальной ткани при гломерулонефрите выявлены почти у половины детей, чаще при нефротическом синдроме.

3 Установлена связь морфологических изменений тубулоинтерстициальной ткани при гломерулонефрите с артериальной гипертензией и степенью протеинурии. Степень протеинурии без артериальной гипертензии не имеет значения для развития изменений в интерстиции.

4 Выявлено прогностически неблагоприятное значение тубулоинтерстициальных изменений при гломерулонефрите у детей, чаще при этом присутствуют тяжелые варианты поражения клубочков, реже регистрируется исход в ремиссию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Картамышева Н.Н., Гурмакова О.В., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В.* Прогрессирование хронического гломерулонефрита: клиничко-морфологические взаимосвязи // *Нефрология и диализ.* – 2003. Т.4, №4. – с. 395-398
2. *Потапова И.Н., Ситникова В.П.* Патоморфология почек при гломерулонефрите // *Болезни почек в детском возрасте / Под ред. М.Я. Студеникина.* – М.: Медицина, 1976.- С. 97-109
3. *Ратнер М.Я., Серов В.В., Томшина Н.А.* Ренальные дисфункции // *Клиничко-морфологическая характеристика / М.: Медицина,* – 1997. –294с.
4. *Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А., Проскурнева Е.П.* Тубулоинтерстициальный нефрит // *Терапевтический архив.* – 1985. – том 6.-С. 15-19
5. *Ситникова В.П.* Течение и исход гломерулонефрита у детей (клиничко-морфологические исследования): Автореф. дис. д.м.н. – Москва, 1975.- 33с.
6. *Тов Н.Л., Валентик М.Р., Владнева В.А.* Сравнительная оценка клиничко-морфологических

изменений при хроническом гломерулонефрите // *Терапевтический архив.* – 1986. – том 8.-С. 10-13

7. *Gum A.C.* Протеинурия. Клиничко-значенiе и патогенез. – Минск: Высшая школа, 1983.- 141с.

8. *Yenis E. M., Tina Y.U. Paradoroton Z.Z. et al.* A chronic relapsing minimal change nephrotic syndrome with or without mesangial deposits: long term follow // *Int. Y. Pediatr. Nephrol.*- 1982. -Vol. 3.-P.179-86

9. *Bennet W. M., Walker R.C., Kincaid – Smith P.* Renal cortical interstitial volume in mesangial IgA nephropaty: Dissociation from creatinine clearance in serially biopsied patients // *Zal. Invest.* – 1982. – Vol. 47, №4.-P. 330-335

10. *Bohle A., Muchensen – Haen S.V., Gise H.* Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution // *Fm. Y. Nephrol.*- 1987.- Vol 7.-P. 421-433

11. *Burton C. Y., Walls Y.* Proximal tubular cells, proteinuria and tubulointerstitial scarring // *Nephron.* – 1994. – Vol. 68/-P. 287-293

12. *Burton C. Y., Walls Y.* Interstitial inflammation and scarring: Messages from the proximal tubular cells // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 1996. – Vol. 11.- P. 1505-1523

13. *Cooper E.W., Yackson B.Z.* Rapid analysis of proteinuria using SDS gradient PAGE and application of phast electrophoresis in the analysis of proteinuria // *Ann. Clin Biochem.*- 1987. – Suppl. – Vol. 24. – P. 122-123

14. *Yiuseppe D. Amicj.* Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of the renal damage // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13.- P. 80-85

15. *Yones C.Y., Eddy A.A.* Tubulointerstitial nephritis // *Pediatr. Nephrol.* -1992. –Vol. 6.-P. 572-586

16. *Oldsen S., Henses S.S., Zensen F.Y.* The prevalence of local tubulointerstitial lesions in various renal diseases // *Act. pathol. Microbial. Stand.* – 1987. – Vol. 89.-P. 137-145

17. *Remuzzi J.* Abnormal protein traffic though the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury // *Curr. Opin. nephrol. Hypertens.* – 1995.- Vol. 4.-P. 339-342

18. *Remuzzi J. Ruggenento P., Benigri A.* Understanding the nature of renal disease progression / *Kidney int.* – 1997. – Vol. 51.-P. 2-15

19. *Nady J., Trinn C.* Et al. The role of the tubulointerstitial changes in the prognosis of IgA glomerulonephritis // *Klin. Wschr.* – 1984. – Vol. 62, № 22.-P. 1094-1096