

Прогрессирование хронического гломерулонефрита: клинико-морфологические взаимосвязи

Н.Н. Картамышева, О.В. Чумакова, А.Г. Кучеренко, Т.В. Сергеева
НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, г. Москва

Progression of chronic glomerulonephritis: correlations of clinical and morphological peculiarities

N.N. Kartamysheva, O.V. Chumakova, A.G. Kucherenko, T.V. Sergeeva

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальные изменения, неблагоприятный клинический тип, неблагоприятный морфологический тип, ренальные дисфункции.

С целью изучения роли неблагоприятных типов заболевания (клинического и морфологического) и тубулоинтерстициальных изменений в прогрессировании хронического гломерулонефрита изучено функциональное состояние почек при умеренных и выраженных изменениях тубулоинтерстициальной ткани (ТИИ) в 4 группах детей с хроническим гломерулонефритом (1 – с двумя прогностически благоприятными типами; 2 – с одним прогностически неблагоприятным типом; 3, 4 – с сочетанием двух прогностически неблагоприятных типов заболевания). Установлено, что неблагоприятные клинический и морфологический типы гломерулонефрита оказывают существенное влияние на снижение почечных функций в период становления «образа» заболевания, тогда как в прогрессировании выявленных функциональных нарушений ведущая роль принадлежит изменениям тубулоинтерстициальной ткани.

In order to investigate the role of unfavourable clinical and morphological types and tubulointerstitial changes in progression of chronic glomerulonephritis we examined renal functions in moderate and tubulointerstitial changes in 4 groups of children with chronic glomerulonephritis (with favourable clinical and morphological types, with unfavourable clinical type, with unfavourable morphological type, with two unfavourable types). We determined the definite role of unfavourable clinic and morphological types in decrease of renal function in early period of disease and chief significance of tubulointerstitial changes in progression of renal dysfunction.

Особое место среди актуальных вопросов нефрологии принадлежит проблеме изучения факторов прогрессирования хронических заболеваний почек. В настоящее время наряду с важностью клинического и морфологического типов болезни становится очевидным прогностическое значение параметров, отражающих тяжесть тубулоинтерстициальных изменений (ТИИ) при различных формах хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей и взрослых [1, 9, 10]. В прогрессировании ХГН рассматривается прогностическое значение 3 факторов: неблагоприятного клинического типа (активный нефритический и нефротически-гипертонический вариант), неблагоприятного морфологического типа (мезангиокапиллярный ХГН, фокально-сегментарный гиалиноз/склероз) заболевания и тубулоинтерстициальных изменений. При этом выраженные ТИИ, как правило, обнаруживаются у больных с неблагоприятным клиническим и неблагоприятным морфологическим типами гломерулонефрита [2, 3]. Выраженные диффузные тубулоинтерстициальные изменения совпадают с резистентностью к патогенетической терапии, ускоренным прогрессированием

ХГН (т. е. возникновением хронической почечной недостаточности через 7 лет после начала заболевания), уменьшают вдвое выживаемость больных [4, 5, 9]. Исход гломерулонефрита в большей мере определяется наличием диффузных изменений тубулоинтерстициальной ткани, чем тяжестью морфологических изменений в клубочках [11, 14–16]. В настоящее время появляется все больше работ, показывающих, что при гломерулярных заболеваниях снижение уровня клубочковой фильтрации коррелирует главным образом со степенью тубулоинтерстициальных, а не гломерулярных повреждений, и большинство событий, определяющих исход этих заболеваний, происходит именно в интерстиции [12–14]. В исследовании, проведенном у взрослых больных, обнаружено, что значительное тубулоинтерстициальное повреждение может отмечаться одновременно с гломерулярным и определять клиническое течение заболевания уже в его начальной фазе – в течение первых 2 лет после диагностики, что подтверждается определением морфометрических индексов, отражающих степень интерстициальной экспансии и тубулярной атрофии, которые значительно коррели-

Адрес для переписки: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 2/б2. Научный центр здоровья детей РАМН, отд. метаболических болезней и остеопороза

Телефон: (095) 134-03-70. Картамышева Наталья Николаевна

ругут с клиренсом эндогенного креатинина уже через 6 месяцев после диагностики заболевания [15].

Определяющее участие тубулоинтерстициальных изменений в прогрессировании различных форм ХГН общепризнано. Однако в последних работах М.Я. Ратнер высказала предположение о ведущей роли клинического типа болезни, во всяком случае – о связи с ним влияния ТИИ [6–8]. По-видимому, это зависит от того, что клинический «образ» заболевания, по определению М.Я. Ратнер, удается наблюдать непрерывно, а морфологический – только в отдельные моменты течения патологического процесса, хотя изменения, происходящие на молекулярном уровне, которые непосредственно осуществляют прогрессирование ХГН, находят отражение как в гистоморфологических характеристиках, так и в клиническом «образе» болезни [4]. Это предположение лишь подтверждает необходимость комплексного исследования 3 факторов прогрессирования хронического гломерулонефрита.

Целью настоящего исследования было установить роль тубулоинтерстициального повреждения, неблагоприятного клинического и неблагоприятного морфологического типов заболевания в прогрессировании хронического гломерулонефрита у детей.

Материалы и методы

Изучение функционального состояния почек проведено у 56 детей с первичным хроническим гломерулонефритом: у 28 пациентов с нефротической формой и у 28 – со смешанной (нефротический синдром, гематурия, артериальная гипертензия). Функции почек (по осмотическому концентрированию и клубочковой фильтрации) оценивались в динамике (в первые 2 года болезни и через 5 лет от его начала). 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 (в норме не ниже 1020 при диурезе 1 л). Исследование проводилось в активную стадию заболевания в условиях стероидной терапии. В качестве критерия прогрессирования заболевания было принято достоверное снижение ренальных функций при длительности заболевания более 5 лет по сравнению с их уровнем при длительности болезни до 2 лет.

У всех детей проведена нефробиопсия, по данным которой у 28 детей имел место мезангиопролиферативный гломерулонефрит и у 28 – фокально-сегментарный гломерулосклероз. Тубулоинтерстициальные изменения были представлены умеренными (у 28 больных) и выраженными (у 28 пациентов) в соответствии с классификацией ТИИ, представленной В.В. Ставской. Согласно этой классификации дистрофия, субатрофия, атрофия эпителия канальцев, диффузный и очаговый склероз интерстиция оцениваются в баллах: поражение менее 30% структур – +, от 30% до 70% – ++, 71% и более – +++. Суммарно ТИИ классифицируются по следующим комбинациям этих оценок: незначительные – канальцевые изменения + или ++, изменения интерстиция отсутствуют или +; умеренные – тубулярные поражения + или ++, изменения интерстиция ++ или изменения канальцев +++, интерстиция +; выражен-

ные – канальцевые изменения ++ или +++, поражения интерстиция +++ (Ставская В.В., 1987 г. [10]).

С целью изучения роли клинических и морфологических особенностей заболевания в прогрессировании хронического гломерулонефрита все дети, включенные в настоящее исследование, были распределены на 4 группы: 1 – больные с благоприятными клиническим и морфологическим типами гломерулонефрита; 2 – дети только с неблагоприятным клиническим типом заболевания; 3 – только с неблагоприятным морфологическим; 4 – больные с сочетанием двух прогностически неблагоприятных типов гломерулонефрита. Прогностически неблагоприятные типы хронического гломерулонефрита выделены на основании классификации М.Я. Ратнер, согласно которой к неблагоприятным клиническим типам заболевания относят активный нефритический и нефротически-гипертонический типы, к неблагоприятным морфологическим типам – мезангиокапиллярный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз [2]. В каждую группу включены 7 детей с умеренными и 7 – с выраженными ТИИ.

Результаты и обсуждение

У детей с благоприятными клиническими и морфологическими типами ХГН (группа 1) степень снижения осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации и прогрессирование нарушений функций почек зависели от выраженности изменений тубулоинтерстициальной ткани. Уровни осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации у детей с выраженными ТИИ оказались существенно ниже, чем у больных с умеренными изменениями тубулоинтерстициальной ткани, и на ранних сроках заболевания, и при длительности болезни более 5 лет ($p < 0,005$ – осмотическое концентрирование, $p < 0,05$ – клубочковая фильтрация). При выраженных тубулоинтерстициальных изменениях у детей с длительностью заболевания более 5 лет обнаружено значимое снижение и осмотического концентрирования ($p < 0,025$), и клубочковой фильтрации ($p < 0,05$) по сравнению с теми же показателями при длительности болезни до 2 лет. При умеренных ТИИ уровни изучаемых функций на разных сроках заболевания оказались сравнимы (рис. 1).

Достоверных различий в показателях функционального состояния почек между 2-й и 3-й группами обнаружено не было.

Уровни осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации у детей 2-й и 3-й групп с выраженными ТИИ, так же как и у пациентов 1-й группы, оказались существенно ниже, чем у больных с умеренными изменениями тубулоинтерстициальной ткани и на ранних сроках заболевания, и при длительности болезни более 5 лет ($p < 0,005$ – осмотическое концентрирование, $p < 0,05$ – клубочковая фильтрация) (рис. 1).

Уровень осмотического концентрирования при различной давности заболевания у детей с одним из прогностически неблагоприятных типов гломерулонефрита был сравним с тем же показателем у больных с благоприятными клиническим и морфологическим типами вне зависимости от степени изменений тубулоинтерстициальной ткани. В то же время средний

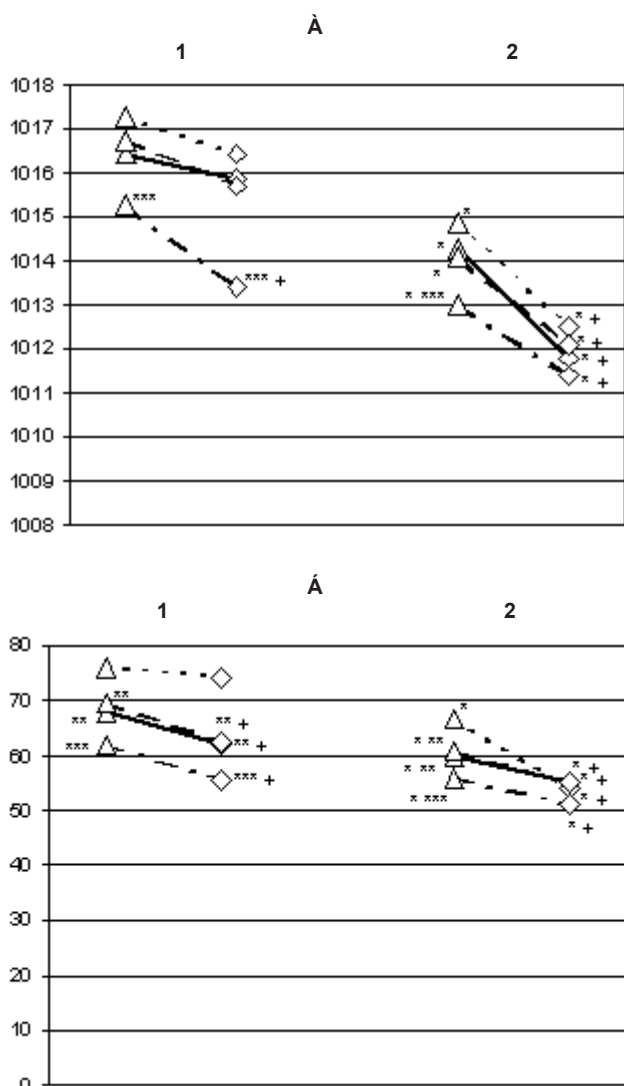


Рис. 1. Уровни осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации у детей с хроническим гломерулонефритом в зависимости от прогностически неблагоприятных типов заболевания, степени тубулоинтерстициальных изменений и длительности болезни:

А. Осмотическое концентрирование

Б. Клубочковая фильтрация

- 1. Умеренные тубулоинтерстициальные изменения
- 2. Выраженные тубулоинтерстициальные изменения

△ Длительность заболевания до 2 лет

○ Длительность заболевания более 5 лет

— Дети с двумя прогностически благоприятными типами хронического гломерулонефрита

- - - Дети с неблагоприятным клиническим типом хронического гломерулонефрита

· · · Дети с неблагоприятным морфологическим типом хронического гломерулонефрита

- · - Дети с двумя прогностически неблагоприятными типами хронического гломерулонефрита

* Различия достоверны по сравнению с группой с умеренными тубулоинтерстициальными изменениями при соответствующих клинических и морфологических типах и длительности заболевания, $p < 0,005$ – осмотическое концентрирование, $p < 0,05$ – клубочковая фильтрация.

** Различия достоверны по сравнению с подгруппой с благоприятными прогностическими типами при соответствующей длительности заболевания и степени тубулоинтерстициальных изменений, $p < 0,05$.

*** Различия достоверны по сравнению с другими группами при соответствующей длительности заболевания и степени тубулоинтерстициальных изменений, $p < 0,05$.

+ Различия достоверны по сравнению с показателем у детей с длительностью заболевания до 2 лет при соответствующей степени тубулоинтерстициальных изменений (внутри каждой из 4 групп), $p < 0,025$ – осмотическое концентрирование, выраженные тубулоинтерстициальные изменения, $p < 0,005$ – осмотическое концентрирование, умеренные тубулоинтерстициальные изменения, $p < 0,05$ – клубочковая фильтрация

уровень клубочковой фильтрации у пациентов и во 2-й, и в 3-й группах при умеренных ТИИ, и в ранние сроки заболевания, и после 5 лет от его начала оказался существенно ниже указанного параметра у больных с благоприятными клиническим и морфологическим типами гломерулонефрита ($p < 0,05$). При выраженных тубулоинтерстициальных изменениях достоверное по сравнению с 1-й группой снижение уровня клубочковой фильтрации обнаружено лишь при длительности заболевания до 2 лет ($p < 0,05$) (рис. 1).

При умеренных изменениях тубулоинтерстициальной ткани у детей с одним из прогностически неблагоприятных типов гломерулонефрита отмечено значимое снижение уровня клубочковой фильтрации ($p < 0,05$) при длительности заболевания более 5 лет по сравнению с тем же показателем в ранний период болезни. Уровни осмотического концентрирования на разных сроках заболевания оказались сравнимыми. При выраженных тубулоинтерстициальных изменениях у детей 2-й и 3-й групп с длительностью заболевания более 5 лет обнаружено существенное снижение и осмотического концентрирования ($p < 0,025$), и клубочковой фильтрации ($p < 0,05$) по сравнению с теми же показателями при длительности болезни до 2 лет (рис. 1).

Уровни осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации у детей с сочетанием двух прогностически неблагоприятных типов гломерулонефрита (4-я группа) при выраженных ТИИ, так же как и у пациентов трех других групп, оказались существенно ниже, чем у больных с умеренными изменениями тубулоинтерстициальной ткани, и в первые 2 года заболевания, и при длительности болезни более 5 лет ($p < 0,005$ – осмотическое концентрирование, $p < 0,05$ – клубочковая фильтрация) (рис. 1).

У детей с сочетанием двух прогностически неблагоприятных типов гломерулонефрита при умеренных ТИИ уровни осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации, и в ранние сроки заболевания, и после 5 лет от его начала, значимо отличались от тех же параметров в 1, 2-й и 3-й группах ($p < 0,05$). У больных с выраженными изменениями тубулоинтерстициальной ткани и сочетанием двух прогностически неблагоприятных типов гломерулонефрита средние уровни осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации оказались достоверно ниже, чем в трех других группах лишь при длительности болезни до 2 лет ($p < 0,05$) (рис. 1).

У детей 4-й группы с длительностью заболевания более 5 лет обнаружено значимое снижение и осмо-

тического концентрирования ($p < 0,025$), и клубочковой фильтрации ($p < 0,05$) по сравнению с теми же показателями при длительности болезни до 2 лет и при умеренных, и при выраженных ТИИ (рис. 1).

Проведенное исследование свидетельствует о достоверном снижении средних уровней осмотического концентрирования и клубочковой фильтрации, начиная с ранних сроков заболевания, при выраженных тубулоинтерстициальных изменениях по сравнению с теми же показателями у детей с умеренными изменениями тубулоинтерстициальной ткани при всех клинических и морфологических типах гломерулонефрита.

Каждый из прогностически неблагоприятных типов заболевания в одинаковой степени влияет на функциональное состояние почек: наличие одного из них не отражается на уровне осмотического концентрирования, но сопровождается снижением клубочковой фильтрации. При умеренных ТИИ указанная закономерность имеет место и на ранних сроках заболевания, и через 5 лет от его начала, при выраженных – только при длительности болезни до 2 лет.

Наиболее существенное влияние (в отношении и осмотического концентрирования, и клубочковой фильтрации) оказывает сочетание двух прогностически неблагоприятных типов заболевания, главным образом при умеренных изменениях тубулоинтерстициальной ткани. Так, у этих детей средние уровни изучаемых функций и в ранние сроки заболевания, и через 5 лет от его начала достоверно ниже, чем у больных с одним из прогностически неблагоприятных типов или с двумя благоприятными типами гломерулонефрита.

Неожиданным оказалось, что у детей с выраженными ТИИ указанная закономерность имеет место лишь при длительности болезни до 2 лет, тогда как через 5 лет от его начала не обнаруживается достоверных различий в средних уровнях изучаемых функций при всех клинических и морфологических типах заболевания.

Значимое снижение и осмотического концентрирования, и клубочковой фильтрации у больных с умеренными тубулоинтерстициальными изменениями при длительности болезни более 5 лет по сравнению с теми же показателями в ранний период заболевания отмечается лишь у детей с прогностически неблагоприятными типами хронического гломерулонефрита (прогрессирование снижения осмотического концентрирования – только при сочетании двух прогностически неблагоприятных типов, клубочковой фильтрации – и в присутствии одного из прогностически неблагоприятных типов). Прогрессирование ренальных дисфункций при выраженных изменениях тубулоинтерстициальной ткани обнаруживается вне зависимости от наличия прогностически неблагоприятных типов гломерулонефрита.

Заключение

Таким образом, полученные данные созвучны предположению М.Я. Ратнер о серьезном прогностическом значении клинического типа ХГН и уточняют роль каждого из 3 изучаемых факторов прогрессирования хронического гломерулонефрита. Проведенное исследование свидетельствует о том, что неблагоприятные клинические и морфологические типы оказывают су-

щественное влияние на снижение почечных функций в период становления «образа» заболевания (согласно определению М.Я. Ратнер), тогда как в прогрессировании функциональных нарушений, в том числе снижении уровня клубочковой фильтрации, ведущая роль принадлежит изменениям тубулоинтерстициальной ткани. Частое сочетание выраженных тубулоинтерстициальных изменений с прогностически неблагоприятными типами гломерулонефрита подтверждает, по-видимому, определенное патогенетическое значение прогностически неблагоприятных типов заболевания в формировании тубулоинтерстициального повреждения.

Литература

1. Папаян А.В., Савенкова Н.Д., Калиничева Е.О. Хронический гломерулонефрит. В кн.: Папаян А.В., Савенкова Н.Д. «Клиническая нефрология детского возраста». СПб.: СОТИС 1997: 310–332.
2. Ратнер М.Я., Серов В.В., Стенина И.И., Варшавский В.А., Розенфельд Б.И., Бродский М.А. О возможности предсказания морфологических типов при хроническом гломерулонефрите на основании клинико-функциональных данных. Клини. мед. 1988; 10: 119–124.
3. Ратнер М.Я., Стенина И.И., Федорова Н.Д. Значение клинического и морфологического типов хронического гломерулонефрита и тубулоинтерстициальных изменений для прогноза прогрессирования заболевания. Клини. мед. 1999; 1: 30–33.
4. Ратнер М.Я., Стенина И.И., Федорова Н.Д. Прогнозирование ускоренного прогрессирования хронического гломерулонефрита на основании клинических и гистоморфологических данных. Тер. архив 1999; 6: 27–30.
5. Ратнер М.Я., Федорова Н.Д. Гистоморфологические тубулоинтерстициальные изменения при прогрессировании хронического гломерулонефрита. Урология 2000; 1: 28–30.
6. Ратнер М.Я., Федорова Н.Д. Зависимость прогрессирования хронического гломерулонефрита от клинического и морфологического типов гломерулонефрита и тубулоинтерстициальных изменений. Урология и нефрология 1998; 2: 22–24.
7. Ратнер М.Я., Федорова Н.Д. Прогностическое значение морфологического типа хронического гломерулонефрита и тубулоинтерстициальных изменений в зависимости от клинического типа заболевания. Тер. архив 1997; 6: 10–13.
8. Ратнер М.Я., Федорова Н.Д., Макуров А.И. Тубулоинтерстициальные изменения при различных клинических и морфологических типах хронического гломерулонефрита. Урология и нефрология 1997; 2: 16–19.
9. Сергеева Т.В., Алексеевских Ю.Г., Гозалишвили Т.В., Раздолькина Т.И., Усубалиева А.Ж. Характер и значение тубулоинтерстициальных изменений при первичном гломерулонефрите у детей. Педиатрия 1997; 2: 49–52.
10. Ставская В.В., Рябов С.И., Клемина И.К. О клиническом значении тубулоинтерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите. Клини. мед. 1987; 10: 125–129.
11. Berg U.B., Bohman S.O., Widstam-Attorps U. Renal histological changes in relation to renal function and urinary protein excretion in IgA nephropathy. Arch Dis Child 1991; 66 (5): 593–597.
12. Boble A., Mackensen-Haen S., von-Gise H., Grund K.E., Webrmann M., Batz C., Bogenschütz O., Schmitt H., Nagy J., Müller C. et al. The consequences of tubulointerstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. Pathol Res Pract 1990; 186 (1): 135–144.
13. Boble A., Strutz F., Müller G.A. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: a view from the interstitium. Exp Nephrol 1994; 2: 205–210.
14. D'Amico G. Tubulointerstitium as predictor of progression of Glomerular Diseases. Nefron 1999; 83 (4): 289–295.
15. Hruby Z., Smolska D., Filipowski H., Rabczynski Y., Cieslar E. The importance of tubulointerstitial injury in the early of primary glomerular disease. J Intern Med 1998; 243 (3): 215–222.
16. Wu Q., Jinde K., Nishina M., Tanabe R., Endob M., Okada Y., Sakai H., Kurokawa K. Analysis of prognostic predictors in idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 37 (2): 380–387.