

Некоторые патогенетические аспекты прогрессирования хронического гломерулонефрита у детей

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

Some pathogenetic factors of progression of chronic glomerulonephritis in children

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

Ключевые слова: тубулоинтерстициальные изменения, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ .

С целью изучения роли фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ в патогенезе тубулоинтерстициальных изменений обследован 21 ребенок с нефротической и смешанной формами хронического гломерулонефрита. Контрольная группа представлена тринадцатью практически здоровыми детьми. У всех детей определялись уровни фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ в периферической крови методом твердофазного энзим-связанного иммуносорбентного анализа и проведена нефробиопсия. Обнаружена зависимость между уровнем фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ в периферической крови у детей с различными формами хронического гломерулонефрита и степенью выраженности изменений тубулоинтерстициальной ткани, наиболее значимая роль указанных медиаторов в формировании тубулоинтерстициальных изменений на ранних сроках заболевания (на этапе инфильтрации интерстиция воспалительными клетками).

In order to investigate the role of tumor necrosis factor- α and interferon- γ in pathogenesis of tubulointerstitial damage we examined 21 children with chronic glomerulonephritis. In all of them the blood levels of tumor necrosis factor- α and interferon- γ were measured by immunoenzyme assay and renal biopsy was made.

We found dependence between the blood level of tumor necrosis factor- α and interferon- γ in children with chronic glomerulonephritis and the degree of the tubulointerstitial damage, was more important the role of these factors in the pathogenesis of tubulointerstitial changes in early period of diseases (on the stage of the influx of inflammatory cells in the renal interstitium).

Тубулоинтерстициальные изменения (ТИИ) – общий путь прогрессирования хронических заболеваний почек, ведущих к терминальной стадии функциональных нарушений. Выраженные ТИИ, как правило, сочетаются с резистентностью к патогенетической терапии, развитием артериальной гипертензии, остеопении. Проблеме изучения патогенеза изменений тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) как ведущего фактора прогрессирования хронических заболеваний почек принадлежит особое место среди важнейших вопросов современной нефрологии [2, 5, 7].

Накопленные в настоящее время научные факты убедительно свидетельствуют о целесообразности использования термина «повреждение» для характеристики изменений ТИТ как наиболее полно отражающего процессы, происходящие в канальцах и интерстиции. Тем не менее особое место в патогенезе тубулоинтерстициальных изменений (ТИИ) принадлежит воспалению как первичной реакции, запускающей все последующие этапы их формирования. В этой связи важной стороной изучения патогенеза изменений тубулоинтерстициальной ткани является исследование роли предполагаемых

провоспалительных повреждающих медиаторов. Влияние одного из них – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) – остается во многом неясным, но, как свидетельствуют экспериментальные исследования, по-видимому, заключается в воздействии на инфильтрацию тубулоинтерстициальной ткани воспалительными клетками [4]. Оно реализуется, главным образом, посредством стимуляции образования моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, ключевого хемокина в отношении моноцитов, являющихся основным компонентом инфильтратов почечного интерстиция [5, 7].

В качестве одного из предполагаемых повреждающих факторов представляет интерес изучение интерферона- γ (ИНФ- γ), который, как свидетельствуют экспериментальные работы, является мощным активатором макрофагов, индуцирует ген активного, главным образом, в отношении Т-лимфоцитов хемокина RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted) и вызывает продукцию интерлейкина-15 (ИЛ-15), который имеет эффекты, сходные с действиями ИЛ-2 (стимуляция пролиферации Т-лимфоцитов) [3, 7].

Целью настоящей работы было изучение роли

Адрес для переписки: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, отделение метаболических болезней и остеопороза

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

провоспалительных факторов в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения при хроническом гломерулонефрите (ХГН) у детей.

Материалы и методы

Обследован 21 ребенок с нефротической и смешанной формами первичного хронического гломерулонефрита. У всех детей проведена нефробиопсия, по данным которой определялись умеренные и выраженные изменения тубулоинтерстициальной ткани [2].

Уровень фактора некроза опухоли-α определялся в периферической крови у всех детей в зависимости от степени тубулоинтерстициальных изменений, а при выраженных ТИИ – в зависимости от длительности заболевания и наличия артериальной гипертензии.

Длительность заболевания до 1 года имела место у 8 детей с выраженными ТИИ (подгруппа, в которой превалировала инфильтрация почечного интерстиция воспалительными клетками), у другой половины детей из этой же группы длительность заболевания составила от 1 до 6 лет (подгруппа, в которой наиболее ярко отмечались склероз интерстиция и атрофия канальцевого эпителия). Умеренная артериальная гипертензия отмечалась у 5 человек в каждой подгруппе.

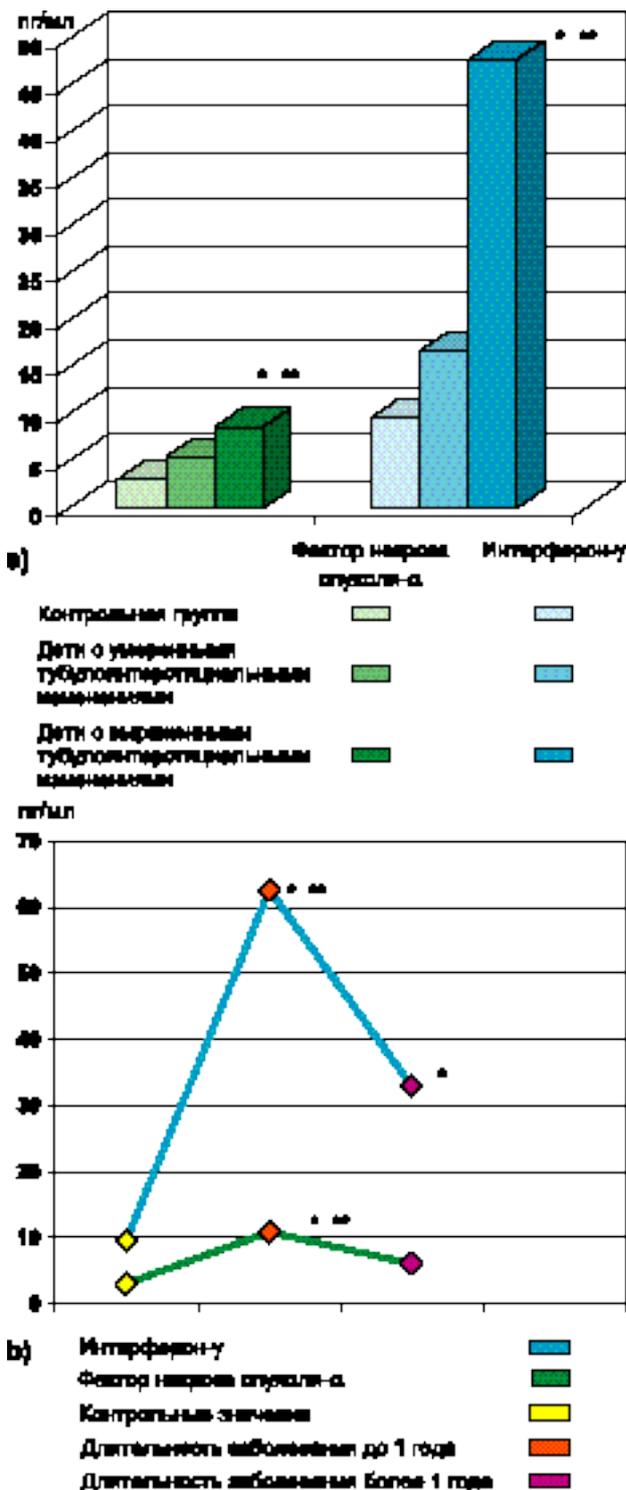
Уровень интерферона-γ определялся в периферической крови у 19 детей в зависимости от степени тубулоинтерстициальных изменений, а при выраженных ТИИ – в зависимости от длительности заболевания (у 7 больных при длительности заболевания до 1 года и у 7 – от 1 до 6 лет).

Определение концентраций указанных медиаторов в сыворотке крови методом твердофазного фермент-связанного иммуносорбентного анализа было выполнено в активную стадию заболевания на фоне иммуносупрессивной терапии (в «естественных клинических условиях»), но при одинаковой активности нефротического синдрома и, в целом, «воспалительного образа» болезни, оцененных на основании общепринятых критериев: протеинурии, гипер-α₂-глобулинемии, гиперхолестеринемии, гипопроteinемии, лейкоцитоза, СОЭ. Основопологающим принципом при формировании групп для исследования предполагаемых повреждающих медиаторов явилось сравнимое распределение детей с прогностически неблагоприятными и благоприятными типами ХГН [1]. Контрольная группа была представлена 13 практически здоровыми детьми.

Результаты и обсуждение

Показатель фактора некроза опухоли-α в крови зависел от степени тубулоинтерстициальных изменений. Так, уровень фактора некроза опухоли-α у детей с выраженными ТИИ составил 8,67 ± 1,21 пг/мл, что значительно превысило его показатели в контрольной группе и у больных с умеренными изменениями тубулоинтерстициальной ткани (5,5 ± 1,28 пг/мл) (рис. 1) (p < 0,05).

Уровень фактора некроза опухоли-α также зависел от наличия артериальной гипертензии. У больных с артериальной гипертензией с выраженными ТИИ он составил 10,68 ± 1,49 пг/мл, что значительно превысило показатели у детей этой группы без повышения артери-



* – Различия достоверны по сравнению с контролем;
 ** – Различия достоверны по сравнению с другими группами.

Рис. 1. Уровни фактора некроза опухоли-α и интерферона-γ (пг/мл) в сыворотке крови у детей с ХГН в зависимости от степени тубулоинтерстициальных изменений (а) и длительности заболевания (б)

ального давления – 5,33 ± 1,34 пг/мл; p < 0,05. Показатели ФНО-α значительно изменялись в зависимости от давности заболевания. Так, наиболее высокий уровень фактора некроза опухоли-α отмечался на

1-м году болезни у детей с выраженными ТИИ и составил $11,24 \pm 1,48$ пг/мл, что оказалось существенно выше его же показателя на более поздних сроках заболевания – $6,1 \pm 1,56$ пг/мл, $p < 0,025$ (рис. 1), у которых показатели изучаемого медиатора были сравнимы со значениями контрольной группы. При этом и в группе детей с артериальной гипертензией на 1-м году заболевания уровень ФНО- α оказался выше, чем в более поздние сроки ($13,64 \pm 0,87$ и $7,72 \pm 2,2$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

Уровень интерферона- γ в сыворотке крови также зависел от степени тубулоинтерстициальных изменений. У детей с выраженными ТИИ он составил $47,83 \pm 9,24$ пг/мл, что оказалось значимо выше того же показателя у детей с умеренными ТИИ ($16,75 \pm 8,2$ пг/мл; $p < 0,025$) и в контрольной группе ($9,6 \pm 0,9$ пг/мл; $p < 0,005$) (рис. 1).

Показатели интерферона- γ , как и ФНО- α , значительно изменялись в зависимости от давности заболевания. Так, наиболее высокий уровень ИНФ- γ отмечался на 1-м году болезни у детей с выраженными ТИИ и составил $62,69 \pm 11,7$ пг/мл, что оказалось значительно выше его же показателя на более поздних сроках заболевания – $32,97 \pm 6,77$ пг/мл; $p < 0,05$. При этом уровень интерферона- γ у детей с длительностью заболевания более года также оказался достоверно выше, чем в контрольной группе (рис. 1).

Обнаруженная нами связь между уровнем ФНО- α в периферической крови у детей с ХГН и степенью изменений тубулоинтерстициальной ткани подтверждает его определенную роль в формировании тубулоинтерстициального компонента и, следовательно, в прогрессировании хронического гломерулонефрита (рис. 1), что согласуется с результатами экспериментальных исследований [4, 15]. Повышение плазменного уровня указанного фактора, обнаруженное у детей с длительностью заболевания до 1 года, и сравнимые с контролем показатели в последующий период свидетельствуют о наиболее значимой роли ФНО- α на ранних сроках патологического процесса в почечной ткани, когда превалирует инфильтрация интерстиция воспалительными клетками (на первом этапе формирования тубулоинтерстициального повреждения) (рис. 1). Более высокий уровень фактора некроза опухоли- α в периферической крови у детей с выраженными ТИИ при наличии артериальной гипертензии, по-видимому, связан с модулирующим действием ангиотензина II на ФНО-опосредованные механизмы, ведущие к ренальному фиброзу, что согласуется с результатами экспериментальных исследований [8, 9].

Обнаруженное нами повышение уровня интерферона- γ в сыворотке крови у детей с ХГН при выраженных изменениях тубулоинтерстициальной ткани в сравнении с показателем контрольной групп и у больных с умеренными ТИИ свидетельствует об участии указанного фактора в формировании тубулоинтерстициального повреждения (рис. 1). Более высокий уровень ИНФ- γ , как и фактора некроза опухоли- α , в сыворотке крови детей с длительностью заболевания до 1 года (рис. 1), у которых инфильтрация интерстиция воспалительными клетками превалирует, обуславливается, по-видимому, проявлением его действия как мощного активатора макрофагов [6, 13]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о синергичном эффекте ФНО- α и ИНФ- γ на первом из

трех взаимосвязанных этапов формирования тубулоинтерстициальных изменений. Высокий, хотя и значимо отличающийся от показателя на первом году заболевания, уровень интерферона- γ в более поздние сроки, возможно, обуславливается продолжающейся интерстициальной инфильтрацией. С другой стороны, повышение интерферона- γ в период, когда уже в большей степени выявляются признаки склерозирования почечной ткани, возможно, подтверждает его противовосклеротическое действие, обнаруженное в экспериментальных исследованиях, отражающее многогранность функций факторов, принимающих участие в тубулоинтерстициальном повреждении [11, 12, 14]. Отсутствие повышения уровня ФНО- α в этот период, возможно, является иллюстрацией различных механизмов взаимодействия указанных медиаторов с трансформирующим фактором роста- β_1 (ТФР- β_1) [13]. В частности ФНО- α оказывает свое противовосклеротическое влияние путем изменения ТФР- β – нацеленного транскрипционного комплекса и/или посредством увеличения связывания репрессивного фактора с ТФР- β_1 – отвечающим элементом [10], а ИНФ- γ , возможно, действует через ингибицию синтеза фибробластного фактора роста (FGF), опосредующего эффекты ТФР- β_1 [14]. Факторы, обуславливающие реализацию каждого из указанных механизмов, в настоящее время не установлены.

Заключение

Таким образом, фактор некроза опухоли- α и интерферон- γ являются важнейшими медиаторами в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения, включенными в положительные и отрицательные петли многогранных межклеточных взаимодействий. Подавление провоспалительных эффектов указанных цитокинов – существенный способ уменьшения тубулоинтерстициальных изменений на ранних этапах их формирования и, следовательно, предупреждения прогрессирования хронического гломерулонефрита.

Литература

1. 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.
2. Ставская В.В., Рябов С.И., Клемина И.К. О клиническом значении тубулоинтерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите. Клини. мед., 1987; 10: 125–129.
3. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000: 432.
4. Baund L., Ardaillon R. Tumor necrosis factor in renal injury. Miner Electrolyte Metab 1995; 21; 4–5: 336–341.
5. Burton C.Y., Walls Y. Proximal tubular cell, proteinuria and tubulointerstitial scarring. Nephron 1994; 68: 287–293.
6. Clark E.C., Nath K.A., Hostetter M.K., Hostetter M.D. Role of ammonia in progressive interstitial nephritis. Am. J. Kidney Dis 1991; 17 (Suppl 1): 15–19.
7. Daba M., van Kooten C. Is the proximal tubular cell a proinflammatory cell? Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (Suppl 6): 41–43.
8. Guo G., Morrissey J., McCracken R., Tolley T., Klabr S. Role of TNFR1 and TNFR2 receptors in tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. Am J Physiol 1999; 277 (5Pt2): 766–772.
9. Guo G., Morrissey J., McCracken R., Tolley T., Liapis H., Klabr S. Contributions of angiotensin II and tumor necrosis factor-alpha to the development of renal fibrosis. Am J Physiol Renal Physiol 2001; 280; 5: 777–785.
10. Inagaki Y., Truter S., Tanaka S., Di Liberto M., Ramirez F. Overlap-

ping pathways mediate the opposing actions of tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β on $\alpha_2(I)$ collagen gene transcription. *J Biol Chem* 1995; 270: 3353–3358.

11. Oldroyd S.D., Thomas G.L., Gabbiani G., El-Nabas A.M. Interferon-gamma inhibits experimental renal fibrosis. *Kidney Int* 1999; 56: 2116–2127.

12. Rossert J., Terraz C., Dupont S. Regulation of type I collagen genes expression. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 6): 66–68.

13. Schmitt H., Boble A., Reineke T., Mayer-Eichberger D., Vogl W. Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type I. Significance of clinical and morphological parameters: an investigation of 220 cases. *Nephron* 1990; 55; 3: 242–250.

14. Strutz F., Heeg M., Kochsiek T., Siemers G., Zeisberg M., Muller G.A. Effects of pentoxifylline, pentifylline and gamma-interferon on proliferation, differentiation, and matrix synthesis of human renal fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15; 10: 1535–1546.

15. Taal M.W., Zandi-Nejad K., Weening B., Shabsafaei A., Kato S., Lee K.W., Ziai F., Jiang T., Brenner B.M., MacKenzie H.S. Proinflammatory gene expression and macrophage recruitment in the rat remnant kidney. *Kidney Int* 2000; 58; 4: 1664–1676.

Заболееваемость и клиническая характеристика ОГН у детей в Новосибирской области

С.А. Лоскутова, А.В. Чупрова, Е.А. Мовчан, О.В. Дуничева
Государственная медицинская академия, г. Новосибирск

Morbidity and clinical features of acute glomerulonephritis in children in Novosibirsk region

S.A. Loskutova, A.V. Chuprova, E.A. Movchan, O.V. Dunicheva

Ключевые слова: острый гломерулонефрит, клиника, осложнения.

В статье приведен анализ распространенности, особенностей клинико-лабораторной картины и течения острого гломерулонефрита (ОГН) у 326 детей и 177 взрослых больных, наблюдавшихся в клинике в течение последних 12 лет. Возрастная структура обследованных позволяет говорить о том, что ОГН сохраняет свое распространение среди детей школьного и пубертатного возраста и молодых людей. Установлено, что ведущим этиологическим фактором ОГН как у детей, так и у взрослых по-прежнему является стрептококковая инфекция. Для детей типично развитие острого нефритического синдрома с нарушением функции почек в остром периоде и в 10,7% – почечной эклампсии. ОГН у детей в 87,1% всех наблюдений заканчивается выздоровлением. К факторам, прогнозирующим его хронизацию, можно отнести длительную макрогематурию и умеренно выраженную протеинурию.

Prevalence, clinical and laboratory features of acute glomerulonephritis (AGN) were analysed in 326 children and 177 adult patients observed during last 12 years in the nephrological clinic of Novosibirsk medical Academy. The age structure of surveyed shows that AGN often appears in children and teenagers. The predominant etiological factor of AGN in both children and adults is still streptococcal infection. The development of acute nephritic syndrome with impairment of kidney function was typical for children. Eclampsia was observed in 10,7% cases. Recovery rate from AGN in children was 87,1%. Long-term macrohematuria and moderate proteinuria are the factors that lead to chronic renal diseases.

Гломерулонефриты (ГН) по серьезности прогноза занимают одно из лидирующих положений в структуре болезней почек, возникающих в детском возрасте. Особое место среди ГН занимает острый гломерулонефрит (ОГН), концепция этиологии и патогенеза которого в последнее десятилетие претерпела значительные изменения. В настоящее время большинством клиницистов под ОГН понимается иммунокомплексное поражение гломерулярного аппарата почек, которое развивается

после перенесенной бактериальной и вирусной инфекции. При типичном течении ОГН чаще проявляется острым нефритическим синдромом (артериальная гипертензия, отеки, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, ангиоспастическая ретино- и энцефалопатия, макро- и микрогематурия, олигурия), а также нарушением функции почек в острый период болезни вплоть до ОПН. У больных с атипичным течением ОГН экстрауренальные проявления отсутствуют

Адрес для переписки: 630064, г. Новосибирск, ул. Новогодняя, д. 18, кв. 37. Лоскутовой Светлане Александровне
Телефон: (383-2) 46-25-56 (раб.), (383-2) 46-40-68 (дом.)
E-mail: sveta@reghosp.nsc.ru