

УДК 616.61+616.056

Взаимосвязь протеинурии и степени нарушения структуры нефронов у детей с амилоидной нефропатией при ПБ

Е.Б. Киракосян, А.А.Саркисян

*Университетская клиника «Мурацан»
МК «Арабкир», кафедры педиатрии N1,N2
0046, Ереван, ул.Мурацана, 114*

Ключевые слова: амилоидоз, функции почек, протеинурия, морфология

Общепризнано, что наиболее тяжелым осложнением периодической болезни (ПБ) является амилоидоз с преимущественным поражением почек, который практически всегда приводит к развитию терминальной почечной недостаточности, тем самым определяя прогноз заболевания.

Несмотря на достижения в современной нефрологии, многие вопросы, касающиеся патогенеза, а также диагностики важнейших почечных заболеваний и отдельных их синдромов, остаются еще не выясненными. В частности, недостаточно изучен механизм развития одного из кардинальных и постоянных признаков поражения почек – протеинурии, не полностью выяснена достоверная связь между величиной протеинурии и морфологическим изменением при амилоидозе почек.

На наш взгляд, изучение связи протеинурии с гистоморфологической картиной поражения почечной ткани, а также с функциональным состоянием гломерулярного и тубулярного аппарата имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

Ни у кого не вызывает сомнения, что прижизненное изучение гистоморфологической картины почек методом пункционной биопсии весьма ценно не только для установления диагноза, но и для решения вопроса о назначении наиболее рациональной терапии, а также для суждения о прогнозе заболевания. Кроме того, с помощью сопоставления данных световой и электронной микроскопии с результатами анализа мочи можно изучить отдельные аспекты происхождения протеинурии и мочевого осадка [12].

Имеются лишь единичные работы подобной направленности, проведенные при различных гломерулопатиях, еще реже с включением пациентов с амилоидозом почек [7,8,12]. Практически отсутствуют данные о характере патоморфологических изменений у детей с ПБ в докли-

нической стадии нефропатии – при наличии транзиторной протеинурии. Между тем именно в этой стадии некоторые исследователи описывают в нефробиоптате неспецифические мембранозные, мембрано-пролиферативные изменения гломерул [1, 5, 6, 9, 10, 13].

Уровень протеинурии определяется не только отложением амилоида в клубочках, но и гистоморфологическими изменениями их структур, степенью атрофии канальцев и тяжестью интерстициального фиброза [12].

Одной из причин поражения канальцев и интерстиция могут быть отложения амилоида [1]. Имеются данные о том, что на самых ранних стадиях амилоид пропитывает область пирамид вокруг собирательных трубочек с развитием отека межуточной ткани и быстрого ее склерозирования [4].

К настоящему времени накопилось достаточно доказательств того, что состояние тубуло-интерстициальной системы при амилоидозе почек может в значительной степени влиять на сохранность функции почек, поэтому ее оценка имеет большое прогностическое значение [2, 3, 11]. Отложение амилоида в мозговом слое может привести к канальцевой недостаточности (полиурия, потеря солей, канальцевый ацидоз и др.). Эти аспекты мало изучены в педиатрической практике.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 85 биопсированных детей с различными клиническими формами ПБ, в возрасте от 5-18 лет. Мальчиков было 54, девочек – 31. В зависимости от стадии нефропатии пациенты были разделены на 4 группы.

- 1 – стадия транзиторной протеинурии (n=17),
- 2 – стадия персистирующей протеинурии (n=18),
- 3 – нефротическая стадия (n=42),
- 4 – уремическая стадия (n=8).

Помимо общеклинического осмотра, проводились исследования мочи на суточную экскрецию белка и форменных элементов по Каковскому-Аддису, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общ.белок, белковые фракции, холестерин, билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, глюкоза, ЦРБ, электролиты), УЗИ внутренних органов, при необходимости экскреторная урография. У обследованных нами больных биопсия почек была проведена полуоткрытым методом, у части больных с помощью чрескожной пункции. Гистологические исследования почечной ткани позволили судить о морфологических изменениях, степени отложения амилоида (Конго красный).

Состояние клубочковой фильтрации оценивали по клиренсу эндогенного креатинина (норма ≤ 80 мл/мин/1.73м²), функцию почек по осмотическому концентрированию – по максимальной осмолярности мочи (в

норме ≤ 900 мосм/л), достигаемой при 36-часовой дегидратации, функцию почек по ацидоаминогенезу – по экскреции с мочой водородных ионов (в норме ≤ 125 мэкв/24ч), аммония (в норме ≤ 95 мэкв/л) и расчёту аммонийного коэффициента (в норме $\leq \text{NH}_4/\text{H} = 65\%$) в аммонийной пробе в условиях искусственного ацидоза (SB-16-18 мэкв/л).

Результаты и обсуждение

У детей преобладала абдоминальная форма ПБ – 58 (68,2%), реже отмечались смешанная – 25 (29,4%) и торакальная формы – 2 (2,3%). Сочетание абдоминального синдрома с суставным отмечено у 33 детей (38,8%) (табл. 1). Возраст детей колебался от 5 до 18 лет, в среднем составляя у пациентов с транзиторной протеинурией $9,6 \pm 0,36$ лет, в протеинурической стадии – $11,2 \pm 0,47$ лет, в нефротической – $14,0 \pm 0,33$ лет и в уремической – $15,3 \pm 1,13$ лет.

Таблица 1

Клинические формы ПБ у детей с амилоидной нефропатией

Стадия нефропатии	Число больных	Абдоминальная форма		Смешанная форма		Торакальная форма	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–транзиторная протеинурия	17	10	58,8	5	29,4	2	11,7
2–протеинурическая	18	12	66,6	6	33,3	-	-
3–нефротическая	42	30	71,4	12	28,5	-	-
4–уремическая	8	6	75	2	25,0	-	-
Всего	85	58	68,2	25	29,4	2	2,3

Первые пароксизмы отмечены у больных с транзиторной протеинурией в $3,41 \pm 0,23$ лет, с персистирующей протеинурией – $3,11 \pm 0,27$ лет, с нефротическим синдромом – $3,46 \pm 0,29$ лет, с уремией – $2,9 \pm 0,33$ лет. Первые признаки нефропатии выявлены у детей с транзиторной протеинурией – в $6,8 \pm 0,36$ лет, с персистирующей протеинурией – в $7,5 \pm 0,51$ лет, с нефротическим синдромом – в $7,12 \pm 0,39$ лет, с уремией – $8,2 \pm 0,78$ лет. Возраст детей во время исследования составлял в среднем $12,7 \pm 2,5$ лет (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика больных в зависимости от возраста,
дебюта ПБ и нефропатии

Стадия нефропатии	Число больных	Возраст, лет		
		при исследо- вании	первые пароксизмы	первые признаки нефропатии
1–транзиторная протеинурия	17	9,6±0,36	3,41±0,23	6,8±0,36
2–протеинури- ческая	18	11,2±0,47	3,11±0,27	7,5±0,5
3–нефротичес- кая	42	11,6±0,3	3,46±0,29	7,12±0,39
4–уремическая	8	15,3±1,13	2,9±0,33	8,2±0,78

У биопсированных детей с *транзиторной протеинурией* (17) обнаружены следующие морфологические изменения в структуре клубочков и канальцев: слабая очагово-сегментарная мезангиальная пролиферация (10), умеренно выраженная пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток (9), расщепление базальной мембраны (3), тубулярная дистрофия с некробиозом и некрозом части канальцевых клеток (5). У 10 больных обнаружены склероз интерстиция коркового и мозгового слоев различной степени выраженности – от незначительных изменений до диффузной лимфоидно-клеточной инфильтрации. Только у одного больного выявлены отложения амилоида.

Протеинурия в этой группе составила в среднем $0,11 \pm 0,03$ г/сут. Другими проявлениями мочевого синдрома были: лейкоцитурия – 5 (29,4%), гематурия – 3 (17,6%) (табл.4). Функциональными нарушениями были: снижение клубочковой фильтрации – 4 (23,5%), функции по осмотическому концентрированию – 8 (47 %) и ацидоаммониогенезу – 5 (50%). Исходя из этого можно полагать, что поражение гломерул и тубулярного эпителия является причиной небольшой протеинурии (табл. 3,4). При минимальных изменениях, когда нарушение структур и гломерулярного фильтра и эпителия канальцев не столь значительны, количество выделяемой с мочой белка существенно меньше. Это согласуется с мнением М.Я. Ратнер и соавт. [7,8] и других авторов, которые показали, что наиболее часто встречающиеся и наиболее тяжелые морфологические изменения не только в клубочках, но и в канальцах нефрона обнаруживаются при проли-

феративно-фибропластических и в меньшей степени при гломерулопатиях. От выраженности изменений зависит также степень протеинурии.

Таблица 3

Функциональное состояние почек у детей с амилоидной нефропатией

Стадия амилоидной нефропатии	Число больных	Клубочковая фильтрация		Концентрационная способность		Компенсации метаболического ацидоза	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–транзиторная протеинурия	17	4	23,5	8	47,0	5	50,0
2–протеинурическая	18	6	33,5	13	72,2*	8	44,4
3–нефротическая	42	17	40,4	32	76,1*	6	60,0*
4–уремическая	8	8	100	8	100*	8	100*
Всего	85	35	41,1	60	70,5	27	31,7

* – знак достоверности

Таблица 4

Мочевой синдром у детей с амилоидной нефропатией

Стадия нефропатии	Число больных	Суточная протеинурия	Лейкоцитурия		Эритроцитурия	
			абс.	%	абс.	%
1–транзиторная протеинурия	17	0,11±0,03	5	29,4	3	17,6
2–протеинурическая	18	0,89±0,8	4	22,2	3	16,6
3–нефротическая	42	3,71±0,23	19	45,2*	11	26,1
4–уремическая	8	3,29±0,4	6	75,0*	6	75,0
Всего	85	2,06±0,36	36	42,3	27	31,7

* – знак достоверности

У всех биопсированных детей ($n=18$) в *протеинурической стадии* нефропатии при морфологическом исследовании были обнаружены амилоидные массы в $\frac{1}{2}$ -клубочков, которые были расположены вдоль мембран капилляров и в стенках мелких артерий. Вне участков отложения амилоида в клубочках имелись мезангиопролиферативные изменения (от слабых до умеренных), а также тубулярная дистрофия эпителия канальцев, умеренный склероз интерстиция коркового и мозгового слоя. У отдельных больных отмечались также некроз и некробиоз канальцевого эпителия. Под мембраной канальцев в мозговом слое почек отмечены отложения амилоида. В интерстиции встречались лимфогистоцитарные инфильтраты с наличием плазматических клеток. Вышеизложенные структурные и функциональные изменения выражены резче, чем у детей с транзиторной протеинурией.

В этой группе снижение клубочковой фильтрации, функции по осмотическому концентрированию и ацидоаммониогенезу выявлены у 6 (33,5%), 13 (72,2%) и 8(44,4%) соответственно (табл. 3,4).

Мочевой синдром проявлялся в виде протеинурии, составляя в среднем $0,89 \pm 0,8$ г/сут. Лейкоцитурия отмечена у 4 (22,2%), гематурия – у 3 (16,6%) (табл. 3,4).

В *нефротической стадии* у биопсированных больных ($n=42$) амилоидные отложения были диффузными (8), выраженными (9), распространенными по базальным мембранам канальцев, по стенкам артерий. У остальных детей (16) отмечалось сегментарное отложение амилоида и очаговые (9) по мезангиальным площадкам и базальным мембранам. У 7 больных выявлены утолщение и расщепление базальных мембран. Вне отложения амилоида имелась слабая и умеренная пролиферация мезангиальных клеток. У всех больных выявлена различной степени выраженности дистрофия эпителия канальцев (зернистая, вакуольная, гиалиновая). У части из них некробиоз и некроз (13 и 9 соответственно), нерезкий склероз интерстиция коры и мозгового слоя (16), фиброз (3), очаговая инфильтрация лимфоидно-гистиоцитарными, иногда плазматическими клетками (23). У 15 детей отмечен периваскулярный склероз.

В зависимости от степени выраженности протеинурии нами выделены:

- небольшая протеинурия – $1,37 \pm 0,75$ г/сут. (0,5-1,65) у 11 (12,7%);
- умеренная – $2,18 \pm 1,05$ г/сут. (1,65-2,5) у 15 (17,4%);
- выраженная – $4,39 \pm 1,3$ г/сут. (≤ 2.5) у 16 (38,0 %).

Лейкоцитурия выявлена у 19 (45,2%), при этом у 15 (35,7%) небольшая, у 2 (2,3 %) умеренная и у 2 (2,3%) выраженная. Гематурия отмечена у 11 детей, небольшая у 10 (26,1%), умеренная у одного больного (табл. 3,4).

У детей с нефротическим синдромом определялись более выраженные нарушения парциальных функций почек. Так, снижение клубочковой фильтрации отмечено у 17 детей (40,4%), нарушение функции почек по

осмотическому концентрированию – у 32 (76,1%), по ацидоаммониогенезу – у 6 (60,0%), что, естественно, сопоставимо с гистоморфологическим изменением (табл. 3).

В *уремической стадии* у биопсированных больных (n=8) выявлены диффузное, глобальное отложение амилоида во всех структурах почек. В 75-80% клубочков отмечалась также атрофия канальцев и склероз интерстиция.

Мочевой синдром проявлялся протеинурией различной степени выраженности, в том числе и нефротического уровня у больше чем половины больных (6). В среднем суточная протеинурия составила $3,29 \pm 0,4$ г/сут. (3.3-8.4г/сут.). Лейкоцитурия выявлена у 6 (75 %) детей, составляя от 3,5 до 307 млн/сут. Гематурия отмечена у 6 больных (75,0 %) (табл. 4).

У всех детей отмечена тотальная хроническая почечная недостаточность (ХПН), характерен умеренно выраженный ацидоз, практически у всех больных ($SB = 13,6 \pm 0,85$ ммоль/л), нарушены функции почек по концентрированию (уд. вес 1000–1007) и реабсорбции (96,7%). У всех детей отмечена тотальная ХПН, при этом у 2 (25%) выраженность СКФ=60-80 ммоль/мин, у 2 (25%) – от 30 до 60 мл/мин; у 4 (50,0%) клубочковая фильтрация равнялась 15 – 30 мл/мин.

Таким образом, проследив динамику развития амилоидоза от преамилоидной (доклинической) стадии нефропатии до ХПН мы отметили отчетливую стадийность морфологических и функциональных изменений почек: расщепление и утолщение базальных мембран, пролиферация мезангиальных клеток клубочков сменялись развитием амилоидоза, зернистой, вакуольной и гиалиновой дистрофией с некробиозом и некрозом эпителия канальцев, с последующим развитием склероза.

Параллельно отмечены количественные и качественные изменения мочевого синдрома, нарастание экскреции белка в зависимости от структурных изменений нефрона, а также мочевого осадка. Наличие лейкоцитурии и эритроцитурии больше всего отмечено у детей с нефротической и уремической стадией амилоидоза.

Одновременно со структурными изменениями наблюдались также и нарушения парциальных функций почек (фильтрационной, концентрационной и по ацидоаммониогенезу), которые усугублялись последовательно от протеинурической до нефротической и уремической стадии амилоидоза. По нашему мнению и согласно исследованиям других авторов [12], основным патогенетическим фактором, ведущим к протеинурии, является нарушение структур и функций гломерулярного и тубулярного аппарата почек, что выражается прежде всего повышением проницаемости клубочкового фильтра для белков плазмы крови и снижением реабсорбционной способности эпителия проксимального отдела канальцев.

По нашим данным, протеинурия выражена там, где имеются более значительные нарушения целостности клубочков и тубулярного аппарата

и снижение уровня фильтрации и других парциальных канальцевых функций. Это дает основание полагать, что в генезе протеинурии существенное значение имеют структурные изменения почечных канальцев, что ведет к нарушению способности реабсорбировать белок. На основании сопоставления данных клинико-морфологических и функциональных исследований удалось описать варианты почечных дисфункций, свойственные определенным клиническим формам и стадиям амилоидной нефропатии, начиная с транзиторной протеинурии и, далее, до протеинурической, нефротической и уремической стадий.

Необходимо подчеркнуть роль поражения канальцевого аппарата в прогрессировании почечного процесса. Так, атрофия и дистрофия эпителия дистальных канальцев и склероз стромы могут проявляться канальцевыми дисфункциями или значительным нарушением отдельных почечных процессов.

Поступила 29.09.15

Ամիլոիդային նեֆրոպաթիայի ժամանակ սպիտամիզության և նեֆրոնի կառուցվածքի խանգարման փոխհարաբերությունը

Հ.Բ. Կիրակոսյան, Ա.Ա. Մարգարյան

Ամիլոիդային նեֆրոպաթիայով տառապող 85 հիվանդ երեխաների մոտ հիվանդության տարբեր փուլերում՝ պարբերաբար կրկնվող, սպիտամիզությամբ (17), կայուն սպիտամիզությամբ (18), նեֆրոտիկ և ուրեմիկ փուլերում (42, 8) գտնվող երեխաների մոտ դինամիկ կերպով հետազոտվել են երիկամների հյուսվածքների հյուսվածքաբանական, ինչպես նաև ֆունկցիոնալ փոփոխությունները:

Հետևելով ամիլոիդոզի զարգացման դինամիկային՝ պարբերաբար կրկնվող սպիտամիզությունից մինչև երիկամային քրոնիկ անբավարարության շրջանը, նկատվել են երիկամի հյուսվածքի հյուսվածքաբանական, ինչպես նաև ֆունկցիոնալ փոփոխություններ, այդ փոփոխություններին զուգահեռ նկատվել է սպիտամիզության քանակական փոփոխություն: Այն դեպքում, երբ առկա է ավելի արտահայտված կծիկային և խողովակային ապարատների ամբողջականության խախտում, նկատվում է այդ համակարգերի ֆունկցիոնալ ընկճում և, հետևաբար, սպիտամիզության քանակական աճ:

The relationship between proteinuria and degree of disturbance of the structure of nephrons in children with amyloid nephropathy in periodic disease

E.B.Kirakosyan, A.A.Sargsyan

The aim of the authors of this study was to define the relationship between the structural changes and renal function in children with amyloid nephropathy aged from 5 to 18 years. There have been studied 85 children in various stages of nephropathy – transient proteinuric (17), proteinuric (18), nephrotic (42) and uremic (8) stages of amyloid nephropathy.

A correlation has been revealed between the nature of renal dysfunction and peculiar changes in renal histological and morphological structures in various stages of amyloid nephropathy in amyloidosis. The importance of determining the nature of renal dysfunction is underlined for the diagnosis, prognosis and assessment of the disease severity.

Литература

1. *Киракосян Б.Е.* Клинико-иммуноморфологические проявления поражений почек и состояние гемостаза у детей с периодической болезнью. Дис. ...докт. мед. наук. М., 1992.
2. *Киракосян Е.Б., Киракосян Б.Е., Погосян К.П. и др.* Тубуло-интерстициальный компонент у детей с амилоидной нефропатией в стадии транзиторной протеинурии при ПБ. Сб. мат. VII национального научно-медицинского конгресса (с международным участием) «Здоровье человека». Ереван, 2010, с.324-327.
3. *Киракосян Е.Б., Киракосян Б.Е., Погосян К.П. и др.* Состояние канальцевых функций при амилоидозе почек у детей. 3-й международный конгресс Армении «Вместе во имя здоровья». Ереван, 2011, с. 357-358.
4. *Мухин Н.А.* Клинические проблемы амилоидоза почек. Клиническая мед., 1983, 10, с.12-17.
5. *Кочубей Л.Н.* Периодическая болезнь: особенности течения, некоторые вопросы патогенеза и современные подходы к лечению. Дис...докт.мед.наук. М., 1989.
6. *Папаян М.М.* Клинико-генетические параллели при амилоидозе почек у детей с ПБ. Дис. ... канд.мед.наук. Ереван, 2003.
7. *Ратнер М.Я., Серов В.В.* Морфологическое обоснование классификации клинических форм хронического гломерулонефрита. Клиническая мед., 1971, 8, с.16-22.
8. *Ратнер М.Я., Серов В.В.* Клиническое значение функциональной диагностики почечных поражений. В кн.: Мат. 1-го Всесоюзного съезда нефрологов, Минск, 1974, с.110-111.
9. *Тевосян Т.Г.* Клинико-морфологические особенности нефропатии при периодической болезни. Дис...канд. мед. наук. Ереван, 1986.
10. *Тер-Каспарова М.Р.* В кн.: Органопатология периодической болезни. Ереван, 2002.
11. *Шулутко Б.И.* В кн.: Болезни печени и почек. СПб., 1995.
12. *Чиж А.С.* В кн.: Протеинурия, клиническое значение и патогенез. Минск, 1983.
13. *Eliakim M. Rachmilewitz Rosenmann E. et al.* Renal manifestations in recurrent polyserositis. Isr. J.Med.Sci., 1970, 6, p. 228-245.