

Изменения почечного кровотока у детей с различными морфологическими вариантами гломерулонефрита

М.В. Добрынина, А.И. Клембовский, В.В. Длин, М.И. Пыков

**Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии
МЗ РФ, г. Москва**

Changes in renal blood flow in children with different morphological types of glomerulonephritis

M.V. Dobrinina, A.I. Klembovsky, V.V. Dlin, M.I. Pykov

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, доплерографическое исследование, биопсия почечной ткани.

У 38 детей с различными клинико-морфологическими вариантами гломерулонефрита проведено сопоставление морфологических изменений в почечных биоптатах и состояния периферического сопротивления на почечных сосудах по данным дуплексного ультразвукового сканирования. Установлена взаимосвязь нарушений почечного кровотока, приводящих к ишемии почечной ткани, с выраженностью склеротических изменений паренхимы почек, а также с клеточной инфильтрацией интерстиция, десквамацией эпителия канальцев и расширением просвета вен. Склероз интерстиция, расширение просвета вен чаще встречались у больных с нормальными показателями периферического сопротивления на уровне почечных и сегментарных артерий.

In 38 children with various clinical and morphological types of glomerulonephritis morphological changes in renal tissue and the vascular resistance on renal vessels were correlated with the results of duplex ultrasonic scanning.

There was a significant correlation between the disturbance of renal circulation causing ischemia of renal tissue and the intensity of scarring of renal parenchyma, as well as cellular infiltration of interstice, desquamation of tubule epithelium and widening of venous lumen. Interstitial sclerosis and widening of venous lumen were mostly observed in patients with normal characteristics of vascular resistance on the level of renal and segmental arteries.

Введение

Гломерулонефрит (ГН) остается актуальной проблемой в педиатрии, что обусловлено тяжестью течения заболевания и сложностью терапии. ГН занимает второе место среди заболеваний почек по частоте развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [4].

Прогноз заболевания во многом зависит от морфологической формы гломерулонефрита. Для больных с нефротическим синдромом (НС) при минимальных изменениях в гломерулах прогноз благоприятный: 10-летняя выживаемость, по мнению большинства авторов, составляет 100% [7, 8, 12, 13, 15]. При ФСГС и МПГН прогноз неблагоприятен: 10-летняя выживаемость составляет 50% [7, 8, 14, 17, 18]. С целью выявления прогностически неблагоприятных морфологических признаков течения ГН были разработаны нефробиоптические критерии качества и степени выраженности патологического процесса, характеризующие, с одной

стороны, активность воспалительного процесса в почке (индекс активности), с другой – необратимые склеротические изменения (индекс склероза) [3, 6, 11].

Морфологическими признаками активности ГН являются: пролиферативно-инфильтративные клеточные изменения клубочка и интерстиция, наличие депозитов. Морфологические признаки активности (величина индекса активности) коррелируют с клинико-лабораторными признаками активности ГН [3, 11]. Необратимыми морфологическими признаками склероза считаются: сегментарный и тотальный склероз/гиалиноз гломерул; склероз мезангиального матрикса; перигломерулярный склероз; склероз интерстиция с атрофией канальцев и ряд других [5, 6]. Высокие значения индекса склероза являются прогностически неблагоприятным признаком [16].

Вместе с тем нефробиопсия как инвазивный метод исследования имеет ограничения в применении. Проведение повторной биопсии является, скорее,

Адрес для переписки: г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ
Телефон: 483-10-01. Добрынина Марина Владиславовна
E-mail: dobrynina_m_v@mti-net.ru

исключением, чем правилом, в практической детской нефрологии. Морфологическая постановка диагноза не всегда доступна, и прогноз нередко основывается на клинико-лабораторных признаках ГН.

Использованное нами ультразвуковое исследование почечного кровотока возможно в любом возрасте и при различной тяжести состояния, не требует специальной подготовки. Большим преимуществом метода является возможность повторных исследований, количество и частота которых зависят только от клинической необходимости.

Спектральная доплерография позволяет получить количественные характеристики кровотока. Для оценки периферического сопротивления сосуда наиболее часто используются пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI). При ГН отмечались разнообразные нарушения почечного кровотока. Наблюдалось повышение периферического сопротивления на крупных внутрипочечных артериях (почечные, сегментарные) у взрослых больных ГН с АГ [10]. Аналогичные изменения выявлены у детей при обострении нефротического синдрома, при этом нормальные значения индексов периферического сопротивления восстанавливались при выходе больных в ремиссию [1]. У детей с нефротической формой ГН наблюдалось снижение показателей периферического сопротивления на уровне мелких внутрипочечных (дуговых) артерий, при нормальных значениях PI и RI на уровне почечных и сегментарных артерий [9]. У взрослых больных с хроническим ГН выявлено повышение индекса резистентности на мелких внутрипочечных артериях более 0,7 [2]. Выявлены корреляции между RI и индексом склероза, количеством гломерул, наличием клубочкового склероза, распространенностью отека и локального интерстициального фиброза. RI значительно коррелировал также с возрастом пациентов, прямо завися от распространенности атеросклероза [15, 16].

Наличие разнообразия изменений почечного кровотока у больных с ГН обуславливало необходимость поиска корреляций между доплерографическими изменениями почечного кровотока и морфологическими изменениями в биоптате почечной ткани у детей с ГН. Патологические отклонения в почке ребенка могут иметь особенности, связанные с отсутствием у детей возрастных инволютивных морфологических изменений. Это обосновывает актуальность изучения морфо-доплерографических сопоставлений у детей.

Целью настоящей работы явилось сопоставление морфологических изменений в почечной ткани (по результатам нефробиопсии) и состояния почечных сосудов по данным доплерографии у детей с ГН для дальнейшей разработки неинвазивного метода динамического контроля и прогнозирования течения ГН.

Материалы и методы

Проведено сравнение морфологических и доплерографических изменений у 38 детей с ГН (21 мальчика и 17 девочек) в возрасте от 6 до 17 лет. Всем детям была проведена нефробиопсия и изучено состояние почечной ткани методом световой микроскопии и иммунофлюоресцентного анализа (IgG, IgA, IgM, C3-фракции комплемента), 2/3 детей проведено электронно-микро-

скопическое исследование. У 23 детей диагностирован МЗПГН, у 8 – МПГН, у 7 – ФСГС. По клинико-лабораторным данным смешанная форма ГН была у 18 больных, нефротическая – у 7, гематурическая – у 13.

При анализе данных световой микроскопии в подгруппе из 26 детей (14 мальчиков и 12 девочек; 16 детей имели МЗПГН, 4 – МПГН, 6 – ФСГС) была проведена полуколичественная оценка показателей, отражающих активность процесса, выраженность склеротических изменений почечной ткани и изменений со стороны мелких сосудов почек. Активность процесса оценивалась по выраженности пролиферации эндотелиоцитов, подоцитов, мезангиоцитов, инфильтрации полинуклеарами, десквамации эпителия канальцев и клеточной инфильтрации интерстиция. Выраженность склеротических изменений почечной ткани определялась склерозом матрикса мезангия, сегментарным склерозом/гиалинозом гломерул, наличием сморщенных клубочков, синехий петель капилляров, присутствием перигломерулярного склероза, наличием атрофии канальцев и склерозом интерстиция. Изменения со стороны мелких сосудов почки были представлены расширением или сужением просвета артерий/вен, наличием признаков васкулита артерий/вен, наличием склероза/гиалиноза стенки артерий/вен, наличием периваскулярного склероза артерий/вен. Каждый из признаков в зависимости от степени его выраженности оценивался по шкале от 0 до 3 баллов, и рассчитывались индексы активности (максимальный балл – 18), склероза (максимальный балл – 21) и васкулярный индекс (максимальный балл – 30).

По данным ультразвуковой доплерографии у 37 из 38 больных были различные изменения внутрипочечного кровотока. В зависимости от уровня выявления и характера изменений PI и RI мы выделили следующие виды нарушения почечного кровотока у обследуемой группы детей: повышение показателей PI и RI на уровне крупных артерий (КА) почки (почечные артерии в области ворот почки и сегментарные артерии 1-го порядка), повышение или снижение показателей периферического сопротивления на мелких внутрипочечных артериях (долевые, дуговые артерии) (МА).

Проведен независимый анализ изменений, выявленных на КА, сосудах эластического типа, имеющих высокие скорости кровотока, и на МА, сосудах резистивного типа, имеющих в 3–4 раза меньшие скорости кровотока и спектр доплеровской кривой, соответствующей паренхиматозному кровотоку.

Результаты и обсуждение

Установлены особенности нарушения сосудистого кровотока в зависимости от морфологического варианта ГН (табл. 1).

Дети с МЗПГН и ФСГС в большинстве случаев имели повышение периферического сопротивления на уровне почечных и сегментарных артерий (при МЗПГН $q = 0,88$, при ФСГС $q = 0,71$), при МПГН только у половины больных были выявлены подобные изменения.

Более значимые отличия в нарушении внутрипочечного кровотока между больными с различными морфологическими вариантами ГН наблюдались на уровне долевых и дуговых артерий. В группе больных

Таблица 1
Частота изменений сосудистого сопротивления на внутривисочечных артериях при различных морфологических вариантах гломерулонефрита

№ п/п	Морфологические варианты ГН	Нормальные показатели PI и RI на КА	Повышенные показатели PI и RI на КА	Нормальные показатели PI и RI на МА	Повышенные показатели PI и RI на МА	Пониженные показатели PI и RI на МА
1	МЭПГН, n = 23	0,22	0,88	0,35	0,22	0,43
2	МПГН, n = 8	0,5	0,5	0,5	0	0,5
3	ФСГС, n = 7	0,29	0,71	0	0,23	0,75
p 1-2		>0,05	>0,05	>0,05	>0,01	>0,05
p 1-3		>0,05	>0,05	>0,01	>0,05	>0,05
p 2-3		>0,05	>0,05	>0,02	>0,05	>0,05

Примечание. Полуужирный шрифт – разница статистически достоверна.

с ФСГС все дети имели нарушения внутривисочечного кровотока на уровне долевых и дуговых артерий, чаще в виде снижения периферического сопротивления ($q = 0,75$). При МПГН не было больных с повышением периферического сопротивления на уровне МА, снижение показателей PI и RI на уровне МА наблюдалось у половины больных. Только у детей с МЭПГН мы обнаружили наличие всех возможных вариантов показателей индексов периферического сопротивления на уровне долевых и дуговых артерий: нормальные значения, повышенные и пониженные, последние преобладали ($q = 0,43$).

Проведены сопоставления между состоянием кровотока на уровне КА и МА, с одной стороны, и средними баллами индексов активности, склероза и васкулярного индекса – с другой.

Индекс склероза и индекс активности по 7,5 условных единицы были в группе детей с нормальными показателями PI и RI на уровне МА. У детей с нарушением кровотока на МА определялись более высокие значения индекса склероза и васкулярного индекса. При повышении периферического сопротивления на уровне МА индекс склероза был 11,5 условных единицы, васкулярный индекс – 10,2 условных единицы. При снижении периферического сопротивления на уровне МА: индекс склероза 12,25 условных единицы, васкулярный индекс 10,1 условных единицы. Взаимосвязи между уровнем периферического сопротивления на уровне МА и индексом активности не установлено (рис. 1).

Взаимосвязи между уровнем периферического сопротивления на уровне почечных и сегментарных артерий и морфологическими индексами не выявлено.

Выраженность дистрофических процессов в канальцевом эпителии была выше у детей с повышенным периферическим сопротивлением на уровне КА ($q = 0,89$) и нормальным на уровне МА ($p < 0,05$).

В то же время выраженные пролиферативные изменения в интерстиции в 3 раза чаще встречались у детей с нарушением внутривисочечного кровотока на МА ($q = 0,82$) по сравнению с больными без изменения периферического сопротивления на уровне МА ($q = 0,25$) ($p < 0,02$).

У всех детей с нормальными показателями периферического сопротивления на КА ($q = 1$) выявлялся

выраженный склероз интерстиция (2–3 балла), что в 2,5 раза чаще, чем в группе больных с повышением периферического сопротивления на КА ($q = 0,44$) ($p < 0,01$).

Перигломерулярный склероз, оцениваемый как элемент интерстициального склероза, был достоверно выше в группах с измененными показателями периферического сопротивления на уровне долевых и дуговых артерий ($q = 0,45$) в отличие от группы больных с нормальным периферическим сопротивлением на МА ($q = 0$) ($p < 0,01$).

Между перигломерулярным склерозом и снижением показателей периферического сопротивления на уровне МА определилась средняя положительная корреляционная связь ($r = 0,534$, $p < 0,02$).

Выраженная атрофия канальцев (2–3 балла) в 3 раза чаще встречалась при изменении периферического сопротивления на уровне долевых и дуговых артерий ($q = 0,73$), чем при нормальных показателях PI и RI на уровне долевых и дуговых артерий ($q = 0,25$) ($p < 0,05$).

У детей с нормальными показателями PI и RI на уровне КА втрое чаще выявлялось выраженное расширение просвета вен ($q = 0,625$) ($p < 0,05$) по сравнению с детьми с повышенными показателями PI и RI ($q = 0,17$). Возможно, этим объясняется сохранение нормальных показателей сосудистого сопротивления на КА в этой группе больных. Об этом свидетельствовало наличие отрицательной средней силы достоверной корреляционной связи ($r = 0,5$, $p < 0,01$) между расширением просвета вен и показателями периферического сопротивления на уровне почечных и сегментарных артерий.

Усл. ед.



Рис. 1. Средний балл (усл. ед.) морфологических индексов у детей с ГН в зависимости от сосудистого сопротивления на МА

Выраженный склероз (2–3 балла) стенки артерий ($q = 0,41$) и выраженный периваскулярный склероз артерий ($q = 0,32$) были выявлены только у больных, которые имели нарушения периферического сопротивления на МА ($p < 0,01$). При выраженном склерозе стенки артерий и выраженном периваскулярном склерозе артерий снижение показателей сосудистого сопротивления на уровне МА встречалось чаще ($q = 0,43$ и $q = 0,37$), чем повышение показателей PI и RI ($q = 0,37$ и $q = 0,17$). Выявлены средние положительные корреляционные связи: между повышением периферического сопротивления на уровне долевых и дуговых артерий и склерозом/гиалинозом стенки артерий ($r = 0,645$, $p < 0,044$), а также между снижением показателей периферического сопротивления на уровне МА и периваскулярным склерозом артерий ($r = 0,53$, $p < 0,016$).

Таким образом, установлена связь склеротических изменений в почечной паренхиме и сосудистой стенке с нарушением периферического сопротивления на уровне МА (повышение и понижение). Эти изменения чаще оказывали влияние на изменение периферического сопротивления на уровне МА, чем морфологические изменения, отражающие активность ГН.

Нормальные показатели периферического сопротивления на уровне КА встречались у больных с более выраженными морфологическими изменениями в почечной паренхиме, чем у больных с повышением периферического сопротивления на уровне КА. Выявлена зависимость между периферическим сопротивлением на КА и состоянием стенки и тонусом вен.

В отличие от взрослых больных [15, 20], где индекс склероза прямо коррелировал с индексом резистентности, выраженные склеротические изменения почечной паренхимы и сосудистой стенки у детей с одинаковой частотой приводили как к повышению, так и к снижению показателей периферического сопротивления на уровне долевых и дуговых артерий.

Склеротические изменения внутривисцеральных артерий сопровождалось повышением периферического сопротивления на уровне МА. А сочетание перигломерулярного и периваскулярного склероза с выраженными склеротическими изменениями сосудистой стенки артерий чаще сопровождалось сниженными показателями PI и RI на уровне долевых и дуговых артерий.

Заключение

Выявлены различия в изменении почечной гемодинамики при различных морфологических вариантах гломерулонефрита. Повышение периферического сопротивления на уровне почечных и сегментарных артерий было характерно для больных с МЗПГН и ФСГС. При этом все больные с ФСГС имели нарушения внутривисцерального кровотока на уровне долевых и дуговых артерий, чаще в виде снижения показателей PI и RI. У детей с МПГН нарушение почечного кровотока было в виде снижения периферического сопротивления на уровне долевых и дуговых артерий.

У детей с повышенным периферическим сопротивлением на уровне почечных и сегментарных артерий чаще отмечались морфологические изменения тубулоинтерстициальной ткани почек в виде выраженной десквамации эпителия канальцев, которая косвенно

отражает активность почечного процесса. В отличие от этого в случае развития склеротических изменений интерстиция показатели периферического сопротивления на почечных и сегментарных артериях были нормальными. При этом в большинстве случаев обнаруживалось расширение просвета вен в интерстициальной ткани почек.

Нарушения периферического сопротивления на уровне долевых и дуговых артерий отмечались у больных, у которых была обнаружена выраженная клеточная инфильтрация интерстиция, перигломерулярный склероз, атрофия канальцевого эпителия, склероз/гиалиноз стенки артерий, периваскулярный склероз артерий. При этом у детей с повышением периферического сопротивления на уровне долевых и дуговых артерий чаще определялся склероз стенки артерий, а при снижении – периваскулярный склероз.

Таким образом, сопоставление данных морфологии почечной ткани у детей с ГН с результатами доплерографических исследований выявило взаимосвязи, позволяющие прогнозировать течение заболевания. Развитие фибропластического гломерулонефрита с явлениями фокального либо распространенного гломерулосклероза характеризуется нарушением периферического сопротивления (чаще снижение) на мелких артериях. В то же время у детей с активным ГН в случае развития склеротических изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек уровень периферического сопротивления на КА нормальный и при этом наблюдается нарушение периферического сопротивления на МА (чаще в виде понижения).

Эти данные свидетельствуют о необходимости комплексной оценки состояния почечного кровотока на уровне КА и МА у детей с гломерулонефритом.

Литература

1. Дворяковский И.В., Коберидзе Л.Ш. Клиническое значение доплерографии при гломерулонефрите у детей. Визуализация в клинике 1992; 1; 1: 23–27.
2. Зубарев А.В., Гаждонова В.Е. Диффузные заболевания паренхимы почек. В кн.: Диагностический ультразвук. Уронефрология. Практическое руководство. Под ред. Зубарева А.В., Гаждоновой В.Е. М.: ООО «Фирма Стром», 2002: 65–68.
3. Иванов А.А., Шилов Е.М., Гладских О.П. и др. Возможные подходы к теоретическому обоснованию применения цитостатиков и кортикостероидов при лечении гломерулонефрита. Тер. арх. 1993; 6: 23–26.
4. Игнатова М.С. Гломерулопатии и гломерулонефриты. В кн.: Детская нефрология. Под ред. Игнатовой М.С., Вельтищева Ю.Е. Ленинград: Медицина, 1989: 214–243.
5. Краснова Т.Н. Лечение хронического гломерулонефрита: оценка двух методов введения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1991: 32.
6. Краснова Т.Н., Шилов Е.М., Иванов А.А. и др. Лечение хронического гломерулонефрита сверхвысокими дозами циклофосфана. Тер. арх. 1991; 6: 115–118.
7. Клембовский А.И. Клиническая морфология нефропатии. В кн.: Детская нефрология. Под ред. Игнатовой М.С., Вельтищева Ю.Е. Ленинград: Медицина, 1989: 27–59.
8. Папаян А.В., Савенкова Н.Д., Калинин Е.О. Хронический гломерулонефрит. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. Папаян А.В., Савенковой Н.Д. СПб.: Сотис, 1997: 310–331.
9. Пыков М.И., Скоков Ю.М., Коровина Н.А. Допплерографический контроль почечного кровотока при нефропатиях у детей. Ультразвуковая диагностика 1999; 2: 63–69.
10. Харлап Г.В., Смольянинова Н.Г. Возможности дуплексного сканирования при оценке почечного кровотока у больных с хро-

ническими заболеваниями почек с артериальной гипертензией. Визуализация в клинике 1996; июнь; 8: 32–37.

11. *Balow J.E., Tsokos G.C.* T and B lymphocyte function in patients with lupus nephritis: correlation with renal pathology. *Clin Nephrol* 1984; 21: 93–97.

12. *Bargman J.M.* Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55: 3–15.

13. *Bouissou F., Palcoux J.B., Lejoup M.* et al. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 25.

14. *Burgess E.* Management of focal segmental glomerulosclerosis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55: 26–32.

15. *Mostbeck G.H., Kain R., Mallek R., Derfler K., Walter R., Havelec L., Tscholakoff D.* Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation [published erratum appears in *J Ultrasound Med* 1991; Nov; 10 (11): 651]. *J Ultrasound Med* 1991; Apr; 10 (4): 189–194.

16. *Platt J.F., Rubin J.M., Ellis J.H.* Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serologic and

biopsy parameters. *Radiology* 1997; Apr; 203 (1): 82–91.

17. *Ponticelli C., Passerini P.* Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994; 46: 595–604.

18. *Waldo F.B., Benfield M.R., Kobaut E.C.* et al. Methylprednisolone treatment of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. Controlled, multi-center trials are needed in pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 503–506.

Клиническое значение определения белков в моче для ранней диагностики рефлюкс-нефропатий у детей

Б.М. Махачев, А.А. Корсунский, И.М. Османов, В.В. Длин, Е.А. Филина
 Дагестанская медицинская академия, г. Махачкала;
 Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ, г. Москва

Clinical significance of urine protein for early diagnostic of reflux-nephropathies in children

B.M. Mahachev, A.A. Korsunsky, I.M. Osmanov, V.V. Dlin, E.A. Filina

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, белки мочи, микроальбуминурия, ретинолсвязывающий белок, миоглобинурия.

У 60 детей от 3 месяцев до 14 лет с пузырно-мочеточниковым рефлюксом определяли уровень белков в моче: микроальбумина, ретинол-связывающего белка, миоглобина. Больные были распределены на 2 группы – с первичным и вторичным ПМР. Установлена взаимосвязь уровня белков в моче с наличием рефлюкс-нефропатии, выраженностью ПМР. Не выявлено взаимосвязи уровня экскреции белков с мочой и наличия аномалии ОМС, инфекции ОМС (в анамнезе), двухстороннего ПМР. Наиболее высокочувствительным тестом для диагностики рефлюкс-нефропатии оказалось определение уровня микроальбуминурии. Для рефлюкс-нефропатии характерно повышение уровня микроальбумина в моче более 19,1 мг/л. Таким образом, использование определения уровня белков в моче, особенно микроальбумина, высокоинформативно для ранней диагностики рефлюкс-нефропатии с целью своевременного проведения корригирующих мероприятий и снижения формирования хронической почечной недостаточности.

In 60 children from 3 month to 14 years old with bladder-ureteral reflux (BUR) the level of some proteins (microalbumin, retinol-connecting protein, myoglobin) in urine was determined.

The patients were divided into 2 groups: with primary and secondary BUR. A reciprocal correlation was found between the level of proteins in urine and the severity of BUR.

Частота пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у детей, по данным различных авторов, высока и составляет от 35 до 66,4% среди больных с аномалиями и инфекцией мочевой системы [1, 9, 14]. Важность ранней диагностики и лечения детей с ПМР обусловлена тем, что рефлюкс-нефропатия является одной из наиболее частых причин развития хронической почечной недостаточности у детей и взрослых [9].

Адрес для переписки: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ
Телефон: 483-36-53
E-mail: nephrolog@pedklin.ru