РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ¹

© 2007 О.В. Кондратенко,² Н.В. Русакова³

С целью раннего выявления заболеваний почек, обследован 31 ребенок с муковисцидозом. Всем детям проведено комплексное обследование функции почек. У 30 обследованных детей отмечаются изменения функции почек.

Введение

Муковисцидоз (МВ) (кистозный фиброз поджелудочной железы) — частое моногенное заболевание, определенное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (МВТР), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее, как правило, тяжелое течение и прогноз.

Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Риск рождения больного ребенка составляет 25% при каждой новой беременности.

Частота мутантного гена 2%. Ген МВ расположен на длинном плече 7 хромосомы, включает в себя 27 экзонов, кодирует белок, состоящий из 1480 аминокислот [1].

Частота заболевания в разных популяциях, нациях и этнических группах существенно варьирует, составляя в среднем 1:2–2,5 тысячи новорожденных представителей белой расы и 1:9–10 тысяч новорожденных у представителей африканской расы.

По оценкам всемирной ассоциации здравоохранения в мире ежегодно рождается 45–50 тысяч детей с муковисцидозом, а число гетерозиготных носителей заболевания насчитывает многие десятки миллионов.

Реальное число больных муковисцидозом в России оценить достаточно сложно. До недавнего времени считалось, что ежегодно в России рождается около 750 больных при средней частоте 1:3,5 тысячи новорожденных

¹Представлена доктором медицинских наук профессором И.Г. Кретовой.

²Кондратенко Ольга Владимировна, кафедра общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского Государственного Медицинского Университета 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

³Русакова Наталия Викторовна, кафедра госпитальной педиатрии Самарского Государственного Медицинского Университета, 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

в европейской части страны. Однако даже исследования последних лет не смогли однозначно оценить частоту муковисцидоза в России. Имеющиеся на этот счет данные весьма противоречивы, они варьируют от 1:6 тысяч для Санкт-Петербурга до 1:12 тысяч по данным медико-генетического центра РАМН (Москва) и составляют по усредненным данным около 1:7 тысяч новорожденных. Однако нет сомнения в том, что частота муковисцидоза в России существенно ниже, чем в странах Западной Европы и Северной Америки (1:2–2,5 тысячи новорожденных) [2].

МВТР располагается на апикальной мембране железистых клеток экзокринных желез. Нарушение транспорта ионов хлора через апикальную мембрану является причиной патологических процессов при МВ. Исследования мембран эпителиальных клеток показали, что у больных МВ и нормальных особей число хлорных каналов на апикальных мембранах одинаково, но при МВ хлорные каналы остаются функционально неактивными и не могут быть активированы, в отличие от нормальных, при помощи цАТФ или цАТФ-зависимой протеин-киназы. Дефектный белок разрушается в клетке, в результате чего создается дисбаланс водно-электролитного обмена, что в свою очередь ведет к дегидратации секретов. Вязкий секрет приводит к обтурации, ретенции и образованию кист [1].

Хорошо известно, что МВ характеризуется нарушением функций всех экзокринных желез организма. Клинически это заболевание проявляется недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, а также прогрессирующими бронхолегочными нарушениями, которые и являются определяющими для жизни больного. При этом заболевании в той или иной степени вовлекается в патологический процесс весь организм, но в большей степени органы дыхания, пищеварительный аппарат, печень, поджелудочная железа, желчные пути, потовые железы и половые органы (особенно у мужчин).

Ведущими нарушениями при МВ являются поражения двух систем: бронхолегочной и пищеварительной [2].

Ранние легочные проявления появляются после 5–7 недель жизни в виде гипертрофии бронхиальных слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток. Вязкий бронхиальный секрет тормозит движение ресничек эпителия бронхов, нарушая механизм самоочищения. Это способствует росту патогенной флоры и развитию воспаления [1]. Наиболее частыми возбудителями бактериальной инфекции при МВ являются *Staphylococcus aureus*, и особенно *Pseudomonas aeruginosa*. Высокая концентрация хлорида натрия в секрете бронхиальных желез у больных МВ приводит к снижению активности защитных противомикробных систем. Клетки дыхательных путей больных МВ, в сравнении с нормальными клетками, имеют больше рецепторов к *Pseudomonas aeruginosa*, вследствие чего их способность к фагоцитозу заметно снижена [2]. В свою очередь воспаление приводит к отеку слизистой, вторичному бронхоспазму и уменьшению просвета бронхов, увеличению секреции вязкой мокроты, формируется порочный круг. В боль-

шей степени изменения выражены в бронхиолах и мелких бронхах. Эти изменения протекают по типу хронического бронхита, особенностью которого является распространенность ниже места закупорки, ателектатическими пневмониями, нередко с тенденцией к абсцедированию. В далеко зашедших случаях формируется диффузный пневмосклероз. Часто развиваются бронхоэктазы. Диффузный пневмофиброз и эмфизема приводят к уменьшению диаметра артериол, что в свою очередь способствует развитию легочной гипертензии, легочного сердца и правожелудочковой недостаточности.

Снижение водно-электролитного компонента панкреатического сока приводит к сгущению, затруднению оттока с последующим развитием кистозного фиброза. Бактериального воспаления в поджелудочной железе нет. Нарушение оттока секрета приводит к ферментативной недостаточности. Более 85% больных МВ нуждаются в постоянном приеме препаратов поджелудочной железы.

Ферментативная недостаточность поджелудочной железы приводит к снижению уровня липазы, трипсина и в меньшей степени амилазы, что нарушает расщепление и всасывание жира, белка и углеводов и приводит к гипотрофии. В результате возникают гнилостные процессы, метеоризм, увеличение живота. Стул обильный, жирный, зловонный, частый. Следствием этого является выпадение прямой кишки (18%).

Уже при рождении у 10–20% больных МВ обнаруживают непроходимость тонкого кишечника — мекониальный илеус. Синдром непроходимости дистального отдела кишечника встречается более чем у 20% взрослых, больных МВ. Причиной мекониального илеуса и синдрома непроходимости дистального отдела кишечника является уменьшение жидкости в содержимом кишечника. Одновременно наблюдаются нарушения всасывания из кишечника и некоторые другие признаки патологии пищеварения.

В печени обнаруживаются желчные стазы в междольковых протоках и ретенционное кистозное расширение последних. Своеобразным проявлением МВ является увеличение количества желчных капилляров преимущественно под капсулой печени. Это приводит к развитию белково-жировой дистрофии, хронического реактивного гепатита и билиарного цирроза. Приблизительно у 12% взрослых формируется желчнокаменная болезнь.

Специфические изменения развиваются и в тонкой кишке. Гиперпродукция слизи, повышенное количество бокаловидных клеток, переполненных слизью, очаговая атрофия слизистой оболочки, отек подслизистого слоя с формированием фиброза — все это приводит к снижению выработки ферментов тонкой кишки и играет определенную роль в патогенезе заболевания.

Характерные изменения наблюдали в слюнных, потовых железах, слизистых железах носоглотки с развитием хронических синуситов [1].

95% мужчин, больных МВ стерильны. Нередко у них наблюдается отсутствие семявыносящих протоков, эпидимуса и семенных пузырьков. Это так называемый синдром билатерального отсутствия семявыносящий про-

токов. Вследствие уплотнения слизи отмечается непроходимость половых путей. Большинство женщин, больных МВ фертильны, хотя у них отмечена пониженная рождаемость, что объясняется отсутствием периодичности менструальных циклов, а также густым, обезвоженным секретом шейки матки, препятствующим прохождению сперматозоидов [2].

Исследованиями доказано, что МВТР широко экспрессирован в тканях поджелудочной железы, носовых полипов, легких, в толстой кишке, потовых железах, плаценте, печени, но в наибольшей степени в почках [3].

Изучение функции почек у больных МВ проводится достаточно давно, но результаты этих работ подчас носят неоднозначный характер. Интерес к подобным исследованиям вызван двумя обстоятельствами: предполагаемой идентичностью механизмов абсорбции и секреции ионов калия, натрия, хлора в эпителии дыхательных путей, кожных покровов и почечных канальцев и обнаружением в почках специализированных "хлор — секретирующих клеток" [3,4].

Нормальная почка фильтрует примерно 23 моль Cl^- в сутки. С мочой экскретируется только 1% этого количества. 99% профильтрованного хлора реабсорбируется в разных сегментах нефрона. Основная роль в этом процессе принадлежит проксимальным канальцам (50–60%), в толстом сегменте восходящего колена петли Генле всасывается 20–30%, в дистальных канальцах 5–10%, а оставшиеся несколько процентов реабсорбируются в собирательных трубочках.

Механизмы реабсорбции хлора гетерогенны. Наряду с реабсорбцией, доказано существование механизмов секреции Cl^- . В клеточных культурах и интактных почечных канальцах млекопитающих обнаружены специализированные "хлор-секретирующие клетки". Несмотря на их малочисленность, эти клетки служат модуляторами интенсивности тубулярной реабсорбции. Секреция Cl^- тесно связана с обработкой ионов HCO_3^- , Na^+ , K^+ и Ca^{2+} в нефроне [3].

Неоднократно доказано, что при МВ изменена способность почек к разведению и концентрированию мочи, экскреции солей, а также увеличен почечный клиренс многих лекарственных препаратов.

У больных муковисцидозом имеет место первичный характер поражения почек, связанный с мутацией МВТР, экспрессированного в эпителии почечных канальцев. У детей с МВ наблюдается тенденция к нарушению оксалатно-кальциевого и фосфатного обменов [5,6], увеличение экскреция оксалата кальция, фосфата кальция, мочевой кислоты и, напротив, снижено выделение цитратов — субстанции, увеличивающей коллоидные свойства мочи и препятствующей кристаллизации солей. Во многих работах показано, что у пациентов с МВ существует повышенный риск развития уролитиаза и нефрокальциноза, при этом основной составляющей камней являются соли кальция [7,8,9]. В основе развития этого процесса лежат гипероксалурия, первичные нарушения кальциевого обмена в почке, вызванные мутацией МВТР, гиперцитратурия и недостаточная колонизация

Oxalobacter formigenes, связанная с частыми курсами антибактериальной терапии [10, 11].

Кроме того, пациенты с МВ в течение всей жизни подвержены воздействию целого ряда факторов с потенциальной нефротоксичностью. К ним относятся бактериальные, вирусные, грибковые инфекционные агенты, связанный с ними специфический иммунный ответ, препараты, используемые в лечении этих инфекций [12]. В частности, выявлена сильная корреляционная зависимость между использованием аминогликозидов и снижением функции почек [13], описан случай развития у больного с МВ почечной недостаточности, на фоне ингаляционного приема тобрамицина [14], имеются данные о повреждающем действии на почечные канальцы ко-тримоксазола и цефтазидима [15].

В литературе представлены сведения, позволяющие говорить о связи почечной патологии с наличием синегнойной инфекции. Так, в частности, выявлено, что у тяжелых больных гнойными заболеваниями легких характер выявленных нарушений указывает на развитие тубулоинтерстициальной нефропатии. Обнаружены дистрофия канальцевого эпителия, очаговый склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация эпителия [16].

В основе патологического процесса при МВ лежит дестабилизация клеточных мембран. Патологический процесс развивается преимущественно в проксимальных, дистальных извитых канальцах и в нисходящей части петли Генле. Морфологическая картина характеризуется дистрофическими и некробиотическими изменениями почечных канальцев, о чем свидетельствуют данные аутопсии. Патологические изменения в почках достоверно чаще встречаются у больных с тяжелой степенью течения заболевания, а признаки деструктивных изменений в почках у больных МВ максимально выражены во второй половине дня [12].

Несомненно, поражение почек не определяет прогноз у данной группы больных, хотя в литературе описаны случаи гибели больных с МВ от прогрессирующей почечной недостаточности на фоне вторичного нефротического амилоидоза. В настоящее время вследствие увеличения продолжительности жизни больных МВ, такое осложнение как амилоидоз будет приобретать все большее клиническое значение. Специфическую группу риска по развитию амилоидоза составляют больные старше 15 лет, которые должны быть обследованы на предмет амилоидоза при появлении протеинурии или падении гломерулярной фильтрации. Почечная недостаточность, развившаяся на фоне вторичного амилоидоза, может осложнить течение МВ и стать главным прогностически неблагоприятным фактором у взрослых [5].

Изменения в почках могут также протекать по типу хронического интерстициального нефрита смешанной этиологии, за счет наличия хронической персистирующей инфекции и достаточно агрессивной терапии. Кроме того, имеются данные о лидирующем месте дисметаболической нефропатии в структуре почечной патологии у больных МВ. В структуре патологии мочевой системы могут также отмечаться нейрогенная дисфункция мочевого

пузыря, первичный энурез, аномалии развития органов мочевой системы, пиелоктазии, инфекции органов мочевой системы, хроническая почечная недостаточность [12].

Таким образом, в настоящее время существует убедительный набор данных, позволяющих говорить о том, что при МВ нарушение секреции хлора, связанное с мутацией МВТР, вызывает значимые для гомеостаза изменения ряда парциальных функций почек: снижение способности к разведению и концентрированию мочи, проксимальный тубулярный ацидоз, вследствие нарушения выделения гидрокарбонатного аниона, а также множественные доказательства нарушения обмена кальция. И эти изменения не могут быть отнесены к вторичным изменениям, вызванным тяжелыми патологическими изменениями в дыхательной и пищеварительной системах. Они должны расцениваться как фенотипические проявления МВ.

Вследствие этого изучение функции почек у детей с МВ и разработка методов ранней коррекции почечной патологии внесут ценный вклад в увеличение продолжительности жизни пациентов этой группы.

1. Материал и методы исследования

Нами проводится работа по оценке функционального состояния почек и ранней диагностике почечной патологии у детей с МВ.

В настоящее время обследован 31 больной МВ (8 девочек — 26%, 23 мальчика — 74%). Все они наблюдаются в Самарском областном центре по лечению МВ, расположенном на базе детской городской клинической больницы № 1 (руководитель центра В.М. Сметанников). Многие больные обследованы повторно.

Мы анализировали общие клинические анализы крови и мочи, биохимические показатели функции почек, функциональные пробы почек (Реберга и Зимницкого), кроме того, всем детям проводилось ультразвуковое исследование почек.

Пациенты были разделены на 4 возрастные группы: до 7 лет, 8–14 лет, 15–18 лет, старше 18 лет. С легочной формой МВ наблюдается 1 (3%), с кишечной — 3 (10%), со смешанной — 27 (87%). С легкой степенью течения заболевания был 1 (3%) больной, со средней 15 (48,5%), с тяжелым течением 15 (48,5%). Клинические проявления заболевания у подавляющего большинства детей отмечались уже на первом году жизни. Диагноз МВ был поставлен в возрасте от 2 месяцев до 15 лет. Все дети получают стандартную терапию: ферменты, муколитики, гепатопротекторы, витамины, антибиотики. У 17 больных (55%) имеются высевы синегнойной палочки в мокроте.

2. Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования был выявлен ряд изменений, указывающих в той или иной степени на развитие патологического процесса в почках.

Изменения в общем анализе мочи выявлены у 15 пациентов (48,5%) преимущественно в виде кристаллурии, из них мочевая кислота определялась у 1 (6%), оксалаты у 12 (80%), ураты у 3 (20%) пациентов. У 2 (13%) больных изменения в анализах мочи были в виде протеинурии и лейкоцитурии. Большинство изменений в общем анализе мочи регистрируется у пациентов в возрасте от 7 до 18 лет по типу кристаллурии, а изменения в старшей возрастной группе носили более выраженный характер и проявлялись в виде лейкоцитурии и протеинурии. У 10 (66%) детей из 15 с изменениями в общем анализе мочи имеется высев синегнойной палочки в мокроте.

Уровень мочевины был повышен у 1 больного, а уровень креатинина у 4 (13%) пациентов.

У 22 (71%) пациентов были выявлены изменения в пробе Реберга, в виде повышения у 10 (45%) больных или снижения у 12 (55%) больных скорости клубочковой фильтрации. Показатели реабсорбции у всех больных были в пределах нормы.

У 25 (81%) детей имеются изменения в пробе Зимницкого в виде изостенурии (в 2 случаях), никтурии (в 24 случаях) и гипостенурии (в 7 случаях). У части больных отмечаются сочетанные изменения.

У 18 детей (58%) имеются одновременные изменения в пробе Реберга и Зимницкого.

Диагноз амилоидоза почек был выставлен у 1 (3%) пациента по данным аутопсии.

По данным ультразвукового исследования почек у 24 (77%) больных выявлялись изменения в ультразвуковой картине почек преимущественно в виде уплотнения чашечно-лоханочной системы и повышения эхогенности почечной паренхимы, у 1 больного отмечались микрокальцинаты. У большей части больных отмечаются сочетанные изменения в ультразвуковой картине почек.

У 20 пациентов (65%) имеются одновременные изменения, как в ультразвуковой картине почек, так и в функциональных пробах.

Данных пациентов следует вести как больных хроническим тубулоинтерстициальным нефритом смешанного генеза и рассматривать как группу риска по формированию амилоидоза почек.

Таким образом, функциональное состояние почек было нарушено у 30 (97%) обследованных детей, причем тяжесть данной патологии коррелирует с тяжестью и формой МВ.

В структуре почечной патологии преобладает интерстициальный нефрит смешанного генеза.

Меры профилактики: мембраностабилизаторы (ксидифон 2%, димефосфон 15%), препараты, улучшающие почечный кровоток (курантил, эуфиллин).

Литература

- [1] Сметанников, В.М. Муковисцидоз / В.М. Сметанников, Ю.В. Нестерова // Медицина и фармация. – 2002. – № 10(26). – С. 4–9.
- [2] Иващенко, Т.Э. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза / Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов. – СПб.: "Интермедика", 2002. – 256 с.
- [3] Светлова, З.В. Функция почек при муковисцидозе / З.В. Светлова, Н.Н. Смирнова // Нефрология. – 1999. – Том 3. – № 3. – С. 28–31.
- [4] Светлова, З.В. Функция почек при смешанной форме муковисцидоза / З.В. Светлова, Н.Н. Смирнова // Ученые записки СПбГМУ им. Академика И.П. Павлова – 2000. – Т. 7 – № 4 – С. 82–83.
- [5] Клинико-биохимическая характеристика функционального состояния почек у детей с муковисцидозом / Неудахин Е.В. [и др.] // 6-ой национальный конгресс по муковисцидозу. Сборник статей и тезисов. Санкт-Петербург, 11-12 сентября 2003 года. – С. 74–75.
- [6] Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients / Ozcelik U. [et al.] // Turk. J. Pediatr. – 2004. – V. 46. – No.1. – P. 22–27.
- [7] Rolithiasis in cystic fibrosis / Nathanson S. [et al.] // Arch. Pediatr. 2003. – V. 10 – No9. – P. 794–796.
- [8] P Metabolic risk factors for stone formation in patients with cystic fibrosis / M.R. erez-Brayfield [et al.] // J. Urol. – 2002. – V. 167. – No.2. – Pt. 1. – P. 480–484.
- [9] Stephens, S.E., Rigden S.P. Cystic fibrosis and renal disease / Stephens S.E., Rigden S.P. // Paediatr. Respir. Rev. 2002. V. 3, No.2. P. 135-138.
- [10] Gibney, E.M., Goldfarb D.S. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis / Gibney E.M., Goldfarb D.S. // Am. J. Kidney Dis. 2003. – V. 42, No.1. P. 1–11.
- [11] Which factors account for renal stone formation in cystic fibrosis? / Von der Heiden R. [et al.] // Clin. Nephrol. – 2003. – V. 59. – No.3. – P. 160–163.
- [12] Толстова, В.Д. Характер поражения почек у детей, больных муковисцидозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2005. – 21 с.
- [13] Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use / Al-Aloul M. [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2005. – V. 39. – No.1. – P. 15–20.
- [14] Acute renal failure in cystic fibrosis: association with inhaled tobramycin therapy / Hoffmann I.M. [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2002. – V. 34. – No.5. – P. 375–377.

- [15] Antibiotic treatment- induced tubular dysfunction as a risk factor for renal stone formation in cystic fibrosis / Bohles H. [et al.] // J. Pediatr. – 2002. – V. 140. – No.1. – P. 103–109.
- [16] Кирилов, М.М. Функциональные состояния почек у больных гнойными заболеваниями легких / М.М. Кирилов, Шашина М.М. // Пульмонология. – 1994. – Т. 4. – № 2.

Поступила в редакцию 13/X/2006;
в окончательном варианте — 13/X/2006.

EARLY DETECTION OF KIDNEY DISEASES IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS⁴

© 2007 O.V. Kondratenko⁵ N.V. Rusackova⁶

31 cystic fibrosis patients are examined in order to detect kidney diseases at the early stage. All patients are examined as to renal functional. The change of renal function is noticed in 30 cystic fibrosis patients.

Paper received 13/X/2006.

Paper accepted 13/X/2006.

⁴Communicated by Dr. Sci. (Med.) Prof. I.G. Kretova.

⁵Kondratenko Olga Vladimirovna, Dept. of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, 443001, Russia

⁶Rusackova Nataliya Viktorovna, Dept. of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, 443001, Russia.