

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ НА ФИЛЬТРАЦИОННО-ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОМ НЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

Нишонов Д.В., Холматова Н.О.,

Андижский государственный медицинский институт.

✓ Резюме

В статье представлены результаты анализа эффективности гормональной терапии у 17 детей с тубулоинтерстициальным нефритом. Группа пациентов была разделена на основе исходного креатинина плазмы и наблюдались в течение 6 месяцев. Все пациенты, получавшие гормональную терапию, имели нормальный креатинин плазмы через месяц лечения, тогда как этот показатель нормализовался у 50% пациентов, не получавшей лечения. В конце наблюдения у значительного числа пациентов в обеих группах наблюдалась субнормальная СКФ и/или персистирующая протеинурия. У 82% пациентов были офтальмологические осложнения.

Ключевые слова: Тубулоинтерстициальный нефрит, глюкокортикоиды, лечение, дети.

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛ НЕФРИТ АНИҚЛАНГАН БОЛАЛАРДА БУЙРАКЛАРНИНГ ФИЛЬТРАЦИОННО-ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОМ НЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

Нишонов Д.В., Холматова Н.О.,

Андижон давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме

Мазкур мақолада тубулоинтерстициал нефрит аниқланган 17 нафар болаларда гормонал терапия самарадорлиги баҳоланган. Беморлар гуруҳи плазмадаги креатинин миқдорида кўра тақсимланганлар ва 6 ой мобайнида кузатилган. Гормонал терапия қабул қилган барча беморларда плазмадаги креатинин миқдори 1 ойдан сўнг меърашган ва бу кўрсаткич гормонал терапия ўтказилмаган болаларнинг 50% да кузатилган. Кузатув охирига келиб барча гуруҳ беморларда нефрон котокчалар филтрацияси тезлиги ва/ёки персистенет протеинуриянинг субнормал даражага келганлиги маълум бўлди. 82% беморларда офтальмологик асоратлар кузатилди.

Калит сўзлар: Тубулоинтерстициал нефрит, глюкокортикоидлар, даволаш, болалар.

EFFECT OF GLUCOCORTICOID THERAPY ON FILTRATION AND EXTRACTING FUNCTION OF KIDNEYS IN TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS IN CHILDREN

Nishonova D.V., Holmatova N.O.,

Andizhan state medical institute.

✓ Resume

The article presents the results of the analysis of the effectiveness of hormone therapy in 17 children with tubulointerstitial nephritis. The patient group was divided on the basis of baseline plasma creatinine and followed for 6 months. All patients receiving hormonal therapy had normal plasma creatinine after a month of treatment, while this indicator returned to normal in 50% of patients who did not receive treatment. At the end of follow-up, a significant number of patients in both groups had subnormal GFR and/or persistent proteinuria. Ophthalmic complications were present in 82% of patients.

Key words: Tubulointerstitial nephritis, glucocorticoids, treatment, children.

Актуальность

Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) является значительной причиной острой почечной недостаточности у детей и взрослых [1, 2, 3, 1, 5,]. Во многих случаях этиология ТИН неизвестна. Есть мнение о том, что в качестве возможных триггеров ТИН могут быть бактериальные и вирусные инфекции, использование различных лекарств, таких как антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы протонного насоса [11,15]. В некоторых случаях почечные изменения могут сопровождаться ульем воспалением, которое именуется в литературе как тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом (ТИНУ) [8, 9, 12, 13]. По данным некоторых зарубежных исследователей показаны доказательства того, что встречаемость синдрома ТИНУ выше, чем счи-

талось ранее [6]. Также показано, что увеит представлен в удивительно многих случаях без глазных симптомов и превращается в хронический увеит [6,9]. Эффект и необходимость терапии глюкокортикоидами у пациентов с ТИН остается неясным [14]. ТИН характеризуется инфильтрацией воспалительных клеток, главным образом лимфоцитов, в интерстициальную и трубчатую стенки почки, что теоретически оправдывает применение иммунодепрессантов [11].

Цель исследования. Оценка эффективности глюкокортикоидной терапии при лечении почечных симптомов ТИН у детей.

Материал и методы

Всего было обследовано 20 детей, получившие лечение в отделении нефрологии Андижанского об-

ластного детского многопрофильного медицинского центра. Критериями для включения в исследование были возраст до 17 лет и подтвержденный диагноз ТИН. Критериями исключения были подозрения на ТИН, вызванный лекарственными препаратами, патологии соединительной ткани или онкологические заболевания. Один пациент был первоначально исключен из исследования из-за осложнений сахарного диабета 1 типа. В основную группу были рандомизированы 11 детей, которые получали преднизолон. Контрольную группу составили 8 детей, которым не назначалась глюкокортикоидная терапия. В ходе исследования двум пациентам в контрольной группе появилась необходимость назначения преднизолона в связи с быстрым нарастанием уровня креатинина в плазме (от 186

мкмоль/л до 287 мкмоль/л) у одного, а у другого был тяжелый увеит, который не реагировал на местную терапию кортикостероидами и, следовательно, эти пациенты были исключены из окончательного анализа. Таким образом, в итоге для последующего анализа были выбраны 17 детей с ТИН, в основной группе 11 и контрольной 6 соответственно.

Пациентам основной группы был назначен преднизолон в дозе 2 мг/кг/день (2 раза) в течение 1 месяца. В случае полного выздоровления при последующем посещении в течение 1 месяца доза преднизолона была "ступенчато" снижена до 40 мг/м²/день (через день в течение 1 недели) и затем на 10 мг/м²/день с шагом в одну неделю (рис. 1).

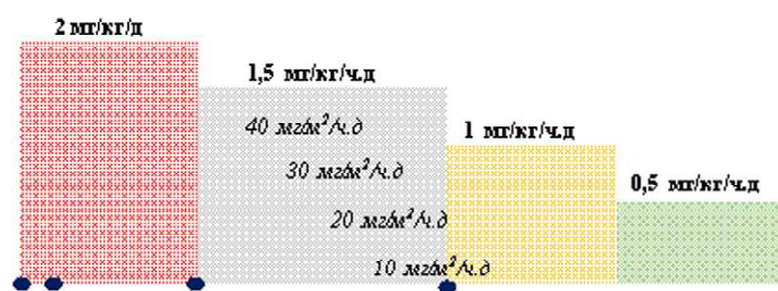


Рис.1. Протокол глюкокортикоидной терапии.

Все пациенты были обследованы детским нефрологом при включении в исследование, а затем через 7-10 дней и через 1, 3 и 6 месяцев после установления диагноза. Офтальмолог осмотрел всех пациентов хотя не менее 1 раза во время острой фазы заболевания и через 3 и 6 месяцев после установления диагноза. Протокол исследования включал тщательную историю болезни, в том числе продолжительность симптомов.

Всем больным лабораторно-инструментальное обследование в диагностическом центре "Modus". Уровень креатинина изучали в плазме венозной крови по методу, основанному на реакции Яффе, уровень мочевины - с помощью диагностического набора "Диаком Н" на анализаторе "СтатФакс" (Россия). Цистатин С определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим тестом с помощью диагностического набора DiaSys (Германия). Для оценки фильтрационной функции почек рассчитывали СКФ по уровню креатинина крови соответственно по формулам MDRD, CKD-EPI, а также по уровню цистатина С крови по формуле Ноек и соавт.: $СКФ [мл/мин/1,73м^2] = (80,35 / \text{цистатин С} [мг/мл]) - 4,32$ [16]. Также измеряли экскреции белков низкой молекулярной массы (НММ) с мочой. Стадии ХБП оценивались по классификации K/DOQI [7].

Статистический анализ был выполнен с использованием пакета SPSS Inc. Числовые данные представлены в виде медианы (SD; диапазон). Критерий ранговой суммы Уилкоксона или сравнение хи-квадрат или точный критерий Фишера использовались для сравнения групп по характеристикам фона. Парные t-тесты были выполнены для сравнения различных временных точек, в зависимости от ситуации. Результаты считались статистически значимыми, когда вероятность случайного обнаружения составляла менее 5% ($p < 0,05$).

Результат и обсуждение

Средний возраст пациентов составил 12,4 (5,4-16,9) года. Из них 10 мальчиков (59%) и 7 (41%) девочек. У 14 (82%) пациентов отмечался увеит. Наиболее распространенными симптомами были усталость (88%), анорексия (88%), потеря веса (71%), лихорадка (47%) и головная боль (35%). Медиана продолжительности симптомов составила 44 (19-86) дня. По частоте возникновения увеита или продолжительности симптомов, по возрасту и полу статистически значимых различий между группами не отмечено (таблица 1).

Средняя продолжительность терапии преднизолоном составила 112 (234; 61-754) дней. Три пациента соответствовали критериям ремиссии после 1 месяца лечения, и преднизолон был успешно отменен - общее время лечения составляло 40-61 день. у остальных 8 пациентов лечение преднизолоном было продолжено в соответствии с протоколом исследования (рис. 1.). У 4 из этих пациентов уровень креатинина и белка НММ с мочой начало увеличиваться во время отлучения от преднизолона. Четыре пациента (24%) получали преднизолон в конце 6-месячного периода наблюдения: 2 пациента с персистирующим нефритом и 2 с хроническим увеитом. Во время 12-месячного визита 3 пациента получали глюкокортикоидную терапию с низкой дозой из-за хронического увеита или его реактивации. Плазменный креатинин начал нормализоваться раньше у пациентов, получавших преднизолон, чем в группе без лечения (рис. 2.).

В течение первой недели лечения креатинин снизился у 10 из 11 пациентов в основной группе и у 2 из 6 в группе без лечения ($p=0,045$). Через 1 месяц уровень креатинина в плазме нормализовался у всех пациентов, получивших преднизолон (11 из 11) и у 3 из 6 пациентов контрольной группы ($p=0,025$). Исходный

Сравнительная характеристика демографических и клинико-лабораторных показателей детей с ТИН

№	Показатели	Контр. группа (n=6), абс., %, медиана	Основная группа: абс., медиана		
			Все (n=11)	Уровень креатинина	
				<150 ммоль/л (n=5)	>150 ммоль/л (n=6)
1	Пол, м/д	3/3 (50%)	7/4 (72,7%)	3/2 (60,0%)	4/2 (66,7%)
2	Возраст, лет	11,4 (9,1-16,9)	12,4 (5,4-15,4)	12,4 (5,4-15,3)	12,7 (8,0-15,4)
3	Длительность симптомов, день	45,5 (24-60)	44,0 (19-86)	43,0 (24-55)	44,0 (19-86)
4	Увеит	5 (83,3%)	9 (81,8%)	5 (100%)	4 (66,7%)
5	Средняя масса тела, кг	43,6 (34,5-50,9)	54,0 (19,9-78,0)	54,2 (19,9-78,0)	52,3 (37,5-72,0)
6	Креатинин, ммоль/л	113,3 (47-151)*	171,4 (56-285)*	99,8 (56-130)*	203,5 (185-285)*
7	Цистатин С, мг/л	1,37 (1,12-1,64)	1,64 (1,39-2,08)	1,30 (0,74-1,42)**	1,79 (1,53-2,08)**
8	Среднее АДс, мм Hg	112,0 (96-137)	117,0 (98-133)	117,0 (98-133)	117,3 (106-130)
9	Среднее АДд, мм Hg	63 (56-74)	67 (54-83)	64 (54-76)	71 (61-83)

Примечание: *-p = 0,017; **-p = 0,025

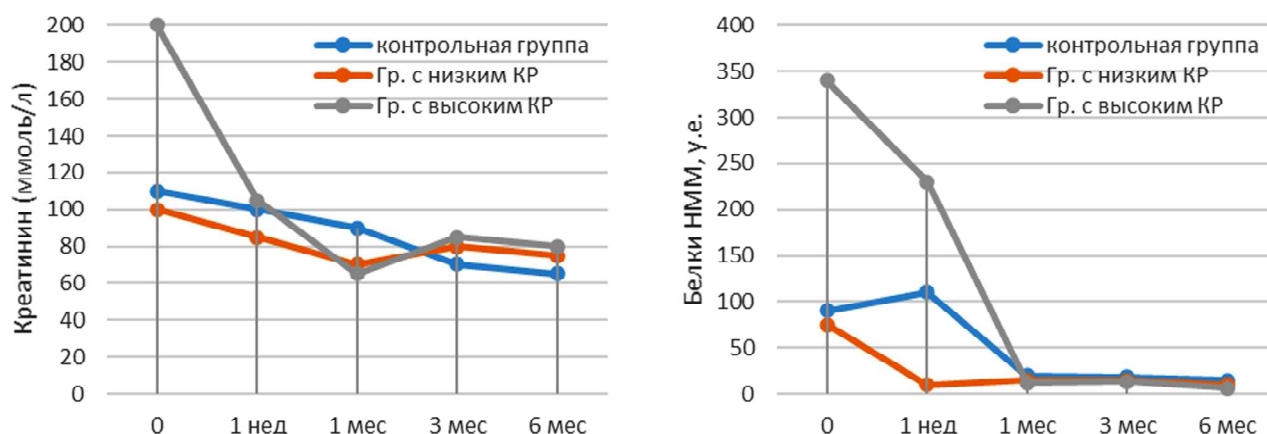


Рис.3. Концентрация креатинина в плазме и соотношение белков НММ в исходном состоянии и во время последующих посещений между группами.

креатинин был значительно ниже в группе, не получавшей лечение, чем в основной группе ($p=0,04$) и, следовательно, были проанализированы пациенты с исходным уровнем креатинина ниже 150 мкмоль/л (группа с низким содержанием креатинина) и более 150 мкмоль/л (группа с высоким уровнем креатинина) по отдельности. Через 1 месяц уровень креатинина в плазме был ниже в группах с низким - 61,0 (19,6; 45-85) мкмоль/л и с высоким содержанием креатинина - 58,5 (8,6; 54-78) по сравнению с контрольной группой - 81,0 (28,2; 42-123) мкмоль/л; $p=0,065$). В основной группе уровень креатинина нормализовалась в среднем через 25,8 (20,3-313) дней и в контрольной через 46,8 (21,1-72,4) дня ($p = 0,214$). В течение 6 месяцев наблюдения уровень креатинина снизился во всех группах пациентов; тем не менее, он значительно снизился только у пациентов, получавших преднизолон,

с исходным уровнем креатинина >150 мкмоль/л ($p<0,001$). К концу исследования ПЦР был нормальным у всех пациентов (рис. 2).

СКФ значительно увеличилась во всех группах в течение 6 месяцев наблюдения (таблица 2).

В группе с низким уровнем креатинина медиана СКФ увеличилась с 60,5 (34,5; 44-124) мл/мин до 86,0 (16,2; 80,0-122,0) мл/мин ($p<0,001$), в группе с высоким уровнем от 40,8 (20,3; 27-80) мл/мин до 89,5 (15,9; 72-109) мл/мин и в контрольной группе - 47 (37,7; 29,4-121,8) мл/мин до 80,5 (18,4; 69,0-118,0) мл/мин ($p < 0,001$) соответственно. У четырех пациентов (36%) в основной группе (1 в группе с низким и 3 в группе с высоким уровнем креатинина) и у 4 (67%) в группе контроля СКФ составляла менее 90 мл/мин. Не было статистически значимой разницы в конечных показателях СКФ между группами ($p=0,495$). Выделение бел-

Таблица 2.

№	Показатели	Контр.группа (n=6), абс.,%, медиана	Основная группа (n=11)		p
			Уровень креатинина		
			<150 ммоль/л (n=5)	>150 ммоль/л (n=6)	
1	Креатинин, ммоль/л (6 мес)	57,8 (47-151)	64 (68,5-130)	69,0 (185-285)	0,294
2	Цистатин С, мг/л	0,98 (0,92-1,1)	1,15 (1,04-1,3)	1,16 (1,0-1,35)	0,185
3	СКФ ср, мл/мин	80,5 (69,0-118,0)	86,0 (80,0-122,0)	89,5 (72,0-109,0)	0,698

ков НММ с мочой сохранялось у 12 из 17 пациентов (71%) (в группе контроля у 4 из 6, группа с низким уровнем креатинина у 3 из 5 и группе с высоким уровнем креатинина у 5 из 6) в течение 6 месяцев. Медианное соотношение белков НММ/креатинин не имели значимую разницу на всех этапах исследования. Также не было значительного различия в концентрации креатинина в плазме между этими двумя группами пациентов ($p=0,258$). Через год после установления диагноза 5 пациентов (29%) имели протеинурию белками НММ: 4 в группе лечения и 1 в группе без лечения. У всех них был хронический увеит. У 3 из этих пациентов протеинурия исчезла через 18-30 месяцев после установления диагноза, в то время как у остальных 2 пациентов протеинурия сохранялась, по крайней мере, до 12-месяцев.

Артериальное давление имело тенденцию к незначительному повышению во время лечения преднизолоном (таблица 1). Ни один из пациентов не нуждался в антигипертензивных препаратах. Средняя масса тела увеличилась как в основной группе (с 54 ± 17 кг до 62 ± 21 кг, $p < 0,001$), так и в контрольной (от $43,6 \pm 9$ кг до 51 ± 16 кг, $p = 0,031$) в течение 6 месяцев наблюдения. У большинства пациентов (7 из 11) в основной группе развился обратимый кушингоидный синдром.

Таким образом, результаты исследования показали, что глюкокортикоидная терапия ускоряет выздоровление от почечных симптомов ТИН у детей. В нашей популяции почечный прогноз у пациентов, получавших глюкокортикоиды, не отличался от пациентов без лечения глюкокортикоидами через 6-12 месяцев после установления диагноза. У значительного числа пациентов были признаки постоянной почечной недостаточности, несмотря на лечение преднизолоном, и поэтому дети и подростки с ТИН должны проходить наблюдение в течение по крайней мере 1 раз в год. Все пациенты с идиопатическим ТИН также должны быть осмотрены офтальмологом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Вялкова А.А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатрия. 2011.- Т.87.- №3.- С.122-127.
2. Длин В.В., Османов И.М. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Эффективная фармакотерапия. 2013.- №42.- С.8-16.
3. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В. и др. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинко-лабораторные проявления // Рос. Вестн. перинатол. и педиатр. 2016.- Т61.- №2.- С.28-34.
4. Alon U.S. Tubulointerstitial nephritis. In: Pediatric nephrology, 6th edn. Springer, Berlin Heidelberg, 2012.- pp 1081-1098
5. Eckardt K.U., Alper S.L., Antignac C. et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management- A KDIGO consensus report // Kidney Int.-2015.- №88.- P.676-683. [PubMed: 25738250]
6. Jahnukainen T., Ala-Houhala M., Saarela V., Nuutinen M. Eye examination is important in patients with tubulointerstitial nephritis // Pediatr Nephrol.-2011.- №26.- P.1179
7. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. National kidney foundation // Am. J. Kidney Dis.-2017.- V49.- №2.- P.180
8. Lava S.A.G., Bucher O., Bucher B.S., Simonetti G.D., Tschumi S. Development of uveitis during systemic corticosteroid therapy in TINU syndrome // Pediatr Nephrol. -2012.- №26.- P.1177-1178
9. Mackensen F., David F., Schwenger V., Smith L.K., Rajalingam R., Levinson R.D. et al. HLA-DRB1-0102 is associated with TINU syndrome and bilateral, sudden-onset anterior uveitis but not with interstitial nephritis alone // Br. J. Ophthalmol.- №95.- P.971-975
10. Reddy A.K., Hwang Y.S., Mandelcorn E.D. et al. HLA-DR, DQ Class II DNA Typing in Pediatric Panuveitis and Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis // Am.J.Ophthalmol.- 2014.V157.- P.678-686.
11. Roupakias S., Sinopidis X., Tsikopoulos G. et al. Dimeraptosuccinic acid scan challenges in childhood urinary tract infection, vesicoureteral reflux and renal scarring investigation and management // Minerva Urol. Nefrol.-2017.- V.69.- №2.- P.144-152.
12. Saarela V., Nuutinen M., Ala-Houhala M. et al. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome in Children: A Prospective Multicenter Study // Ophthalmology.-2013.- №120.- P.1476-1481. [PubMed: 23511116]
13. Saarela V., Nuutinen M., Jahnukainen T. Childhood tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome // CML Ophthalmol.- №21.- P.129-132
14. Teeranai S., Goldman R.D. Corticosteroids for renal scar prevention in children with acute pyelonephritis // Canadian Family Physician.- №63.- P.286-287
15. Ulinski T., Sellier-Leclerc A.L., Tudorache E. et al. Tubulointerstitial nephritis // Pediatr. Nephrol.- №27.- P.1051-1057
16. Vervoot G., Willems H.L., Wetzels J.F. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of new (MDRD) prediction equation // Nephrol. Dial Transplant.-2012.- V17.- P.1909-1913.

Поступила 10.09.2020