

## ФОРМИРОВАНИЕ НЕФРОСКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ. КОРРЕЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

<sup>1</sup>Крутова А.С., <sup>2</sup>Лучанинова В.Н., <sup>2</sup>Полушин О.Г., <sup>1</sup>Мельникова Е.А., <sup>1</sup>Семешина О.В., <sup>2</sup>Переломова О.В., <sup>2</sup>Олексенко О.М.

<sup>1</sup>ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1», Владивосток;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «ТГМУ» Минздрава России, Владивосток, e-mail: cuc\_u@mail.ru

Представлено исследование, целью которого была разработка морфологических критериев развития нефросклероза для ранней диагностики степени повреждения почек у детей. Материалом исследования послужили 29 образцов почечной ткани детей, страдающих обструктивной уропатией. Определены морфометрические изменения структуры тканей той или иной зоны почек, которые отражают степень и тяжесть поражения почечной паренхимы. Проведенный статистический анализ выявил корреляционную взаимосвязь различной силы и направления морфометрических критериев нефросклероза со степенью развития дистрофических изменений в клубочках, канальцах, сосудах с исходом в склероз. Сопоставив данные статистического корреляционного исследования и морфометрических изменений, выделили 3 последовательные стадии развития нефросклероза. Наличие дисплазии почечной ткани является одним из основных факторов риска развития патологии почек. Предложенная классификация может быть использована для указания степени тяжести повреждения почек, что будет главным образом оказывать влияние на методы антисклеротической и нефропротективной терапии.

Ключевые слова: дети, нефросклероз, морфометрия, корреляция.

## THE FORMATION OF NEPHROSCLEROSIS IN CHILDREN. CORRELATION STUDIES MORPHOMETRIC CHANGES

<sup>1</sup>Krutova A.S., <sup>2</sup>Luchaninova V.N., <sup>2</sup>Polushin O.G., <sup>1</sup>Melnikova E.A., <sup>1</sup>Semeshina O.V., <sup>2</sup>Perelomova O.V., <sup>2</sup>Oleksenko O.M.

<sup>1</sup>Regional Children's Clinical Hospital №1, Vladivostok;

<sup>2</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: cuc\_u@mail.ru

Study whose purpose was to develop the morphological criteria nephrosclerosis for early diagnosis of the renal damage degree in children was presented. The material of the study is based on 29 samples of kidney tissue of children suffering from obstructive uropathy. The morphometric changes in the tissue structure of a kidney area, which defined the degree and severity of the renal parenchyma was determined. The statistical analysis revealed correlations of varying strength and direction of morphometric criteria nephrosclerosis with the degree of development of degenerative changes in the glomeruli, tubules, vessels with an outcome in multiple sclerosis. Comparing the data of the statistical correlation studies and morphometric changes 3 consecutive stages of development of renal scarring was allocated. The presence of renal tissue dysplasia is one of the major risk factors for renal disease. Proposed classification can be used to indicate the severity of kidney damage, which will mainly affect the methods antisclerotic and renoprotective therapy.

Keywords: children, nephrosclerosis, morphometry, correlation.

Несмотря на стремительное развитие медицины за последние десятилетия, на сегодняшний день прижизненное морфологическое исследование почечной ткани остается самым достоверным и точным методом диагностики [1; 2]. Несомненно, исследования в области патоморфологии нефросклероза открывают широкие возможности для постановки окончательного диагноза, прогнозирования течения и исхода хронических заболеваний почек (ХБП) и выбора патогенетически обусловленного лечения этих состояний [5; 6].

В работах многих исследователей морфологическая картина хронической болезни почек описывается с учетом классификации, основанной на степени

тубулоинтерстициальных изменений, предложенной В.В. Ставской и С.И. Рябовым (1987). Согласно ей выделены степени изменений тубулоинтерстициальной зоны, подразделяющиеся на незначительные, умеренные и выраженные, составляющие соответственно до 30%, от 30 до 70% и более 70% повреждения тубулоинтерстициального аппарата почки [3]. Кроме того, в настоящее время морфологами описана фазность повреждения почечной ткани при различных хронических заболеваниях почек и развитии нефросклероза [1; 3; 7].

Несмотря на многообразие патогенетических механизмов повреждения почечной ткани, последствия всех этих процессов сводятся к формированию нефросклероза с развитием функциональной недостаточности почек [1]. Важно диагностировать склеротические процессы на ранней стадии их развития, что нередко является трудной задачей.

Статистика в медицине является одним из инструментов анализа экспериментальных данных и клинических наблюдений. Кроме того, математический аппарат широко применяется в диагностических целях, решении классификационных задач и поиске новых закономерностей для постановки новых научных гипотез [4].

### **Цель исследования**

Разработка морфологических критериев развития нефросклероза и формирование их стадийности для ранней диагностики степени повреждения почек.

### **Материал и методы**

Материалом исследования послужили 29 образцов почечной ткани, 17 из которых получены с помощью прижизненной биопсии и 12 – аутопсии от детей, страдающих заболеваниями почек в возрасте от 3 месяцев до 16 лет. Все дети страдали обструктивной уропатией, длительность болезни у 70% из них была больше года.

Материал для гистологического исследования фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, обезжировали в ацетон-ксилоловой батарее и заливали в парафин. После депарафинизации срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином-эозином для обзорного гистологического изучения. Для оценки степени разрастания соединительной ткани – пикрофуксиновой смесью по методу Ван Гизона (метод окраски микропрепаратов в гистологии, предназначенный для изучения структуры соединительной ткани. Красителем служит смесь кислого фуксина и пикриновой кислоты, причем первый компонент окрашивает коллагеновые волокна в ярко-красный цвет, а второй придает прочим структурам ткани жёлтую окраску, разработан в 1889 г.) и трихромом по Массону. Для выявления признаков дезорганизации соединительной ткани использовали гистохимический метод ОКГ (оранжевый Ж, кислотный красный, водный голубой). При проведении

стандартного гистологического исследования оценивали клубочковый аппарат и состояние тубулоинтерстициальной зоны.

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистического пакета STATISTICA 10. Критическое значение уровня статистической значимости ( $p$ ) при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза. Исследование взаимосвязи между парами признаков проводилось с помощью критерия корреляции Пирсона ( $r$ ). Вычислялись оценки интенсивности связи анализируемых признаков и достигнутый уровень значимости ( $p$ ) с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Определены критерии изменения структуры тканей той или иной зоны, которые отражают степень и тяжесть поражения почечной паренхимы. Они, в свою очередь, были сгруппированы в группы по степени повреждения ткани почек.

К ранним критериям повреждения почечной паренхимы мы отнесли: наличие дистрофии и/или атрофии канальцев, лимфогистицитарную инфильтрацию, ангиоматоз сосудов. В перечень более выраженных изменений ткани почек, включая ранние изменения, включены: истончение паренхимы и утолщение стенки сосудов. И самые тяжелые патологические изменения - это прогрессирование атрофии, склероз канальцев, клубочков, сосудов почек с нарушением дифференцировки коркового и мозгового вещества почек.

Существуют ли закономерности фазности указанных изменений и их взаимосвязь в процессе развития нефросклероза? Проведенное корреляционное исследование показало наличие взаимосвязей между некоторыми показателями. Интерпретируя результаты корреляционного анализа, представлено абсолютное значение коэффициента корреляции  $r$  и достигнутый уровень значимости  $p$ .

*Сильные корреляционные связи* были выявлены при изучении следующих показателей:

- морфологические показатели склероза клубочков и канальцев, связь прямая ( $r=0,79$ ,  $p<0,001$ );
- толщина паренхимы почек и наличие кист и хрящевой ткани, связь обратная ( $r= -0,76$ ,  $p<0,001$ ).

*Средние прямые корреляционные связи* обнаружены в показателях:

- склероз сосудов почек и клубочков ( $r=0,58$ ,  $p=0,015$ ,  $p<0,05$ );
- склероз сосудов почек и лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы ( $r=0,50$ ,  $p=0,038$ ,  $p<0,05$ );
- дисплазия почечной ткани с наличием кист и хрящевой ткани ( $r=0,53$ ,  $p=0,029$ ,  $p<0,05$ ).

*Средние обратные корреляционные связи* обнаружены в показателях:

- дисплазия почечной ткани с возрастом пациентов ( $r = -0,57, p=0,017; p<0,05$ );
- дисплазии почечной ткани с истончением паренхимы ( $r = -0,53, p=0,029, p<0,05$ );
- дисплазия почечной ткани и наличие лимфогистиоцитарной инфильтрации паренхимы почек ( $r = -0,59, p=0,013, p<0,05$ ).

При сопоставлении данных статистического корреляционного исследования и указанных выше морфометрических изменений выделено 3 последовательные стадии развития нефросклероза:

*I (единичные изменения):*

- толщина паренхимы почек и наличие кист и хрящевой ткани, связь обратная ( $r = -0,76, p<0,001$ );
- дисплазии почечной ткани с истончением паренхимы ( $r = -0,53, p=0,029, p<0,05$ ).

*II (умеренные изменения):*

- дисплазия почечной ткани и наличие лимфогистиоцитарной инфильтрации паренхимы почек ( $r = -0,59, p=0,013, p<0,05$ );
- дисплазия почечной ткани с наличием кист и хрящевой ткани ( $r=0,53, p=0,029, p<0,05$ ).

*III (выраженные изменения):*

- морфологические показатели склероза клубочков и канальцев, связь прямая ( $r=0,79, p<0,001$ );
- толщина паренхимы почек и наличие кист и хрящевой ткани, связь обратная ( $r = -0,76, p<0,001$ );
- склероз сосудов почек и клубочков ( $r=0,58, p=0,015, p<0,05$ );
- склероз сосудов почек и лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы ( $r=0,50, p=0,038, p<0,05$ );
- дисплазия почечной ткани с наличием кист и хрящевой ткани ( $r=0,53, p=0,029, p<0,05$ );
- дисплазия почечной ткани с возрастом пациентов ( $r = -0,57, p=0,017; p<0,05$ );
- дисплазия почечной ткани с истончением паренхимы ( $r = -0,53, p=0,029, p<0,05$ );
- дисплазия почечной ткани и наличие лимфогистиоцитарной инфильтрации паренхимы почек ( $r = -0,59, p=0,013, p<0,05$ ).

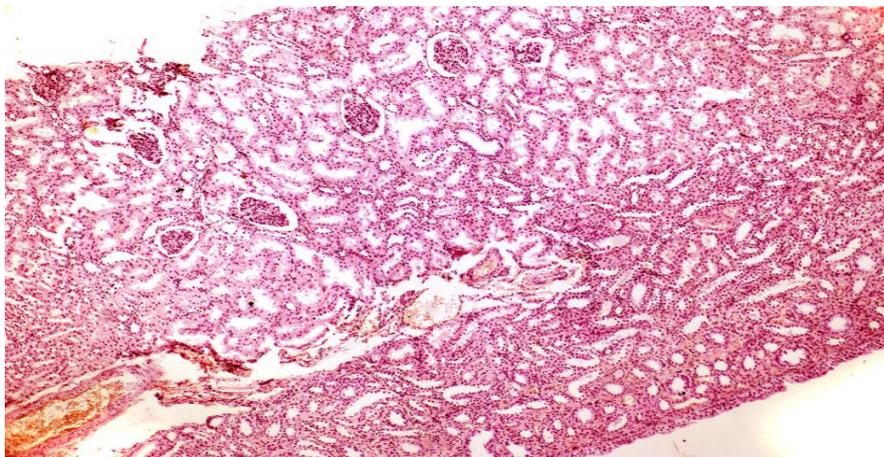
Наличие одного или нескольких показателей соответствует 1, 2 или 3-й стадии нефросклероза (таблица).

#### Стадии развития нефросклероза

I (единичные изменения)	II ( умеренные изменения)	III (выраженные изменения)
– дистрофия, атрофия канальцев;	– атрофия канальцев; – лимфогистиоцитарная	– фиброз; – гиалиноз;

<ul style="list-style-type: none"> <li>– лимфогистиоцитарная инфильтрация;</li> <li>– ангиоматоз сосудов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>инфильтрация;</li> <li>– утолщение стенки сосудов;</li> <li>– истончение паренхимы почек</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– склероз клубочков;</li> <li>– склероз канальцев;</li> <li>– склероз сосудов;</li> <li>– лимфогистиоцитарная инфильтрация;</li> <li>– отсутствие дифференцировки коркового и мозгового вещества почки</li> </ul>
---	--	--

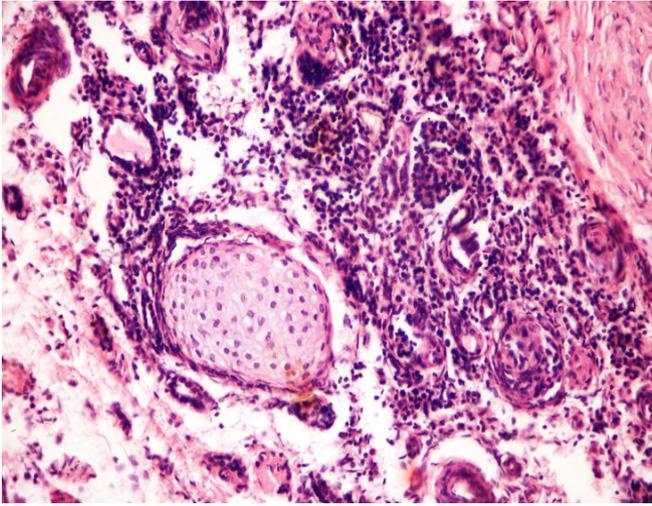
I стадия нефросклероза характеризуется единичными изменениями в ткани почек, которые были выявлены у 6,9% детей (рис. 1).



*Рис. 1. Нефросклероз, I стадия. Гидронефроз: истонченная до 2 мм ткань почки со слабовыраженной перитубулярной атрофией мозгового слоя. Окр. гематоксилином и эозином, ×100*

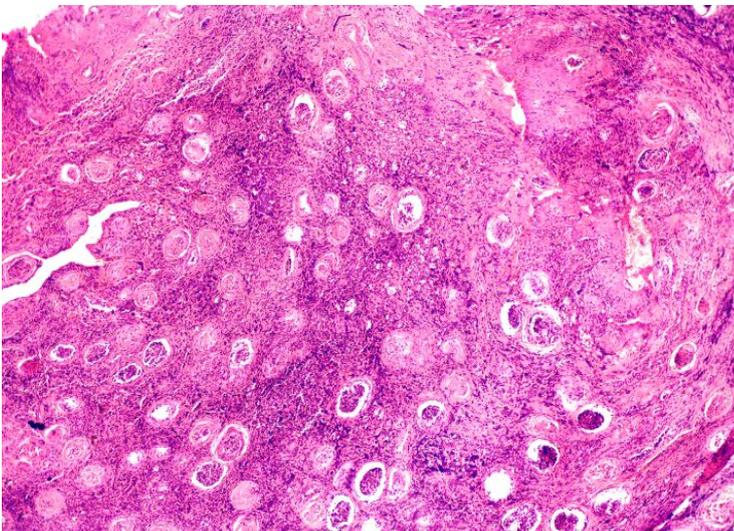
II стадия проявляется более выраженными изменениями паренхимы почек, включая изменения, характерные для первой стадии. Такие изменения определены у 17,7% детей (рис. 2).

Еще в 17,7% образцов имелись изменения, характерные для 1-2-й стадии нефросклероза (единичные изменения, но уже с более глубоким поражением почек).



*Рис. 2. Нефросклероз, II стадия. Дисплазия почки: эмбриональные клубочки с явлениями сегментарного склероза и островок хряща среди клеточных скоплений мезенхимального типа. Окр. гематоксилином и эозином, ×400*

III стадия характеризуется склеротическими изменениями клубочков, сосудов, канальцев, которые выражаются грубыми нарушениями, проявляющиеся отсутствием кортикомедуллярной дифференцировкой паренхимы почек. Таких образцов ткани почек было 52,9% (рис. 3).



*Рис. 3. Нефросклероз, III стадия. Тотальный склероз большинства гломерул на фоне перигломерулярного и выраженного межсусточного склероза и лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации коркового слоя. Окр. гематоксилином и эозином, ×100*

Немаловажную роль в наличии патологии почек играют диспластические изменения и длительность заболевания. В нашем исследовании у 47% детей при морфологическом изучении почек была выявлена дисплазия почечной ткани (рис. 4).



*Рис. 4. Дисплазия почки: примитивные расширенные протоки среди рыхлой волокнистой соединительной ткани. Окр. гематоксилином и эозином, ×100*

### **Заключение**

В настоящем гистоморфологическом исследовании образцов ткани почек детей с обструктивными уropатиями была выявлена закономерность развития патологических изменений в структурах почечной ткани (кортикальной и тубулоинтерстициальной зонах). Проведенный статистический анализ выявил корреляционную взаимосвязь различной силы и направления стадий нефросклероза и морфометрических критериев со степенью развития дистрофических изменений в клубочках, канальцах, сосудов с исходом в склероз. Наличие дисплазии почечной ткани является одним из основных факторов риска развития патологии почек, будь то септические или асептические процессы, приводящие к хронической почечной недостаточности (ХПН) в детском возрасте. Данный факт играет важную роль в ранней диагностике и профилактике развития хронической почечной недостаточности. В результате исследования предложена классификация стадий нефросклероза с указанием степени и глубины поражения почек при гистоморфологическом анализе. Выделены статистически значимые критерии нефросклеротических изменений в почках. Статистическая обработка медицинских исследований базируется на принципе того, «что верно для случайной выборки, верно и для генеральной совокупности (популяции), из которой эта выборка получена» [4].

Предложенная классификация стадий нефросклероза может быть использована для указания степени поражения почек, что будет главным образом оказывать влияние на методы почечной терапии, направленные на замедление и предотвращение развития терминальной почечной недостаточности и применение методов заместительной почечной терапии у детей. Совершенствование методов диагностики и лечения заболеваний почек во

многим способствует замедлению развития хронической почечной недостаточности, позволяет удлинять додиализный период, снижать частоту смертности.

### Список литературы

1. Ключкова У.Н., Гусарова Т.Н., Ильин А.Г. Значение современных методов диагностики обструктивных уропатий у детей // Клиническая нефрология. – 2012. – № 2. – С. 54-57.
2. Крупнова М.Ю., Бондаренко М.В., Марасаев В.В. Факторы риска развития и прогрессирования ХБП // Клиническая нефрология. – 2013. – № 5. – С. 53-59.
3. Маслякова Г.Н., Напшева А.М. Морфология хронической болезни почек, обусловленной мочекаменной болезнью // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – № 4. – С. 853-855.
4. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / сост.: А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко, И.В. Жиров, С.Н. Наконечников, С.Н. Терещенко. - М. : РКНПК, 2012. – 42 с.
5. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению [под ред. Смирнова А.В.]. - 2012. – 51 с.
6. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Комарова О.В. Биомаркеры формирования нефросклероза при ХБП у детей // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 6. – С. 10-15.
7. Allison A. Eddy Molecular basis of renal fibrosis // Pediatric Nephrology. – 2000. – № 15. – P. 290-301.