

Ковтун О.П.¹, Аверченко М.В.², Беликов Е.С.³, Огарков И.П.², Кобелева Я.М.³

Анализ патоморфологических изменений в мочевой системе при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей

1 - ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; 2 - МБУ «Детская городская клиническая больница №9», г. Екатеринбург; 3 - ГБУЗСО «Свердловское областное патолого-анатомическое бюро», г. Екатеринбург

Kovtun O.P., Averchenko M.V., Belikov E.S., Ogarkov I.P., Kobeleva Ya.M.

Pathomorphological changes of urinary system in children with chronic obstructive pyelonephritis

Резюме

Изучен характер морфологических изменений в почках у 67 детей с хроническим обструктивным пиелонефритом (ХОП), в том числе у 44 мальчиков и 23 девочек. Морфологические изменения в почках при ХОП зависят от степени нарушения уродинамики, возраста больных, выраженности врожденных диспластических изменений, степени активности воспалительного процесса. Основной причиной нарушения уродинамики является недоразвитие или неправильное развитие гладкомышечной ткани мочеточников на фоне избыточного развития в процессе эмбриогенеза соединительной ткани в мышечной оболочке.

Ключевые слова: урологическая обструкция, пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность, дисплазия, нефросклероз

Summary

Morphological changes in kidney of 67 children with chronic obstructive pyelonephritis were investigated. It was found that the abnormality of urodynamics, age of patient, intensity of inflammation and congenital dysplasia determine the morphological changes in kidney in children with chronic obstructive pyelonephritis. The main cause of the abnormality of urodynamics is hypoplasia or abnormal development of ureter smooth muscle under extensive development of connective tissue in muscular layer during embryogenesis.

Key words: urological obstruction, pyelonephritis, chronic renal failure, dysplasia, nephrosclerosis

Введение

Достижения фундаментальных наук и клинической медицины делают диагноз и прогноз течения и исхода заболеваний более точным, определяя обоснованность и целенаправленность терапии. Хронический обструктивный пиелонефрит (ХОП) занимает одно из ведущих мест в ряду причин почечной недостаточности, поэтому важной проблемой нефроурологии является изучение механизмов прогрессирования заболевания, ведущего к развитию конечной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) и необходимости применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии [1,2].

Структура врожденных пороков развития у детей города Екатеринбурга в возрасте до одного года по данным эпидмониторинга в 2010 г. выглядит следующим образом: 1 место – пороки системы кровообращения – 28,4%, 2 место – пороки мочевой системы – 20,0%, 3 ме-

сто – аномалии и деформации костно-мышечной системы – 18,7%, 4 место – пороки половых органов -12,9% (данные Управления Здравоохранения администрации Екатеринбурга, информационное письмо «О мониторинге ВПР в г. Екатеринбурге» от 18.07.2011 г.). Каждый пятый новорожденный ребенок изначально является угрожаемым по развитию хронической почечной недостаточности, что обуславливает чрезвычайную актуальность проблемы диагностики нарушений почечных функций.

В реализации патологических механизмов почечных поражений имеет место не только и не столько развитие микробно-воспалительного заболевания, сколько наличие обструктивного процесса [3,4]. Урологическая обструкция - стойкое и прогрессивно нарастающее расширение лоханки и чашечек (нормальная емкость 3-10 мл). Функциональные последствия урологической обструкции - это раннее развитие гиперфильтрации интактных нефронов, за которой следует прогрессив-

ное уменьшение уровня клубочковой фильтрации. При этом, нормализация пассажа мочи не всегда приводит к ликвидации хронического обструктивного пиелонефрита (ХОП), который, в ряде случаев, имеет тенденцию к прогрессированию [5,6,7].

Урологическая обструкция, в абсолютном большинстве случаев, развивается во внутриутробном периоде развития плода и по мере присоединения воспалительных и склеротических изменений наблюдается прогрессирование патологических изменений. Степень выраженности диспластических изменений мышечного слоя играет значительную роль при развитии той или иной степени гидронефротической трансформации, особенно у детей раннего возраста [3,4,8].

Хроническая почечная недостаточность развивается в результате постепенного прекращения жизненно важных функций почек. Развитие хронической почечной недостаточности связывают с прогрессирующим уменьшением числа функционирующих нефронов, возрастающей перегрузкой сохранившихся нефронов с их последующей атрофией. При этом происходит необратимое разрушение почечных тканей [9,10,11].

Больные урологического профиля составляют значительную часть пациентов детских стационаров и поликлиник, требуют многократного лабораторно-инструментального обследования и входят в группу риска по развитию нефросклероза, а при двустороннем поражении - почечной недостаточности. Совершенствование хирургической техники и анестезиологической службы позволяет в настоящее время выполнять сложные реконструктивные операции у детей любого возраста. Вместе с тем, к сожалению, даже самая совершенная хирургическая техника не является гарантией сохранения функции почки, особенно когда речь идет о тяжелых двусторонних поражениях [1,12]. Сочетание собственно урологического заболевания с диспластическими изменениями почечной ткани зачастую приводит к прогрессирующей атрофии почечной паренхимы, утрате функции органа, несмотря на успешное выполнение, собственно хирургического вмешательства и устранение исходной урологической патологии.

Цель исследования - изучить характер морфологических изменений в почках на операционно-биопсийном материале у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом.

Материалы и методы

За период с 2008 по 2011 г.г. в клинике урологии МУ ДГКБ №9 находилось 67 больных с хроническим обструктивным пиелонефритом, которым выполнены оперативные вмешательства. Группу наблюдения составили дети с установленной по клинико-лабораторно-инструментальным показателям хронической почечной недостаточностью 0-I степени, из них мальчиков 44 (65,7%), девочек 23 (34,3%), средний возраст составил $4,95 \pm 2,48$ года. Все пациенты с хроническим пиелонефритом были обследованы согласно стандартам, утвержденным МЗ РФ (Приказ МЗ РФ №151, Москва 1998).

Данные о морфологических изменениях в органах и тканевых структурах верифицированы результатами интраоперационных находок и патоморфологических исследований изъятых во время операций органов (почек), фрагментов (мочеточников) или тканевых участков (биопсийных препаратов). Гистологическое исследование проводилось в Свердловском областном патолого-анатомическом бюро. Для проведения гистологического исследования ткани почки с клетчаткой почечного синуса и мочеточником фиксировали в 10% формалине, заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилиноэозином, пикрофуксином по ван Гизону, фуксилином по Вейгерту. При гистологическом изучении коркового, мозгового вещества, интермедиарной зоны, стенок мочевых путей и синуса почки оценивали морфологическую форму хронического воспалительного процесса в соответствии с классификацией В. В. Серова и Т. Н. Ганзен. Особое внимание обращали на морфологические изменения стенок сосудов и перивасальных пространств, степень их выраженности и распространенности. Гистохимическое исследование проводили в реакциях с толудиновым синим, ШИК и Браше.

Нефруретерэктомия произведена 28 детям: 8 пациентам по поводу кистозной дисплазии нефункционирующей почки и 20 пациентам с терминальным гидронефрозом. Выполнено 33 реконструктивно-пластических операции при обструктивном врожденном гидронефрозе: по методике Хайнса-Анддерсена в модификации Кучера - резекция лоханочно-мочеточникового сегмента и наложение пиелoureтерального анастомоза с использованием (в части случаев без) внутреннего дренирования уретеральным стентом. Антирефлюксная операция проведена 4 пациентам с ПМР IV-V степени (после неэффективной эндозвизкальной коррекции) - операция Козна.

Двум пациентам с целью оценки выраженности склеротических изменений в почке, степени поражения почечной интерстиции и сосудов, для уточнения выраженности диспластических изменений, прогноза течения нефропатии и целесообразности проведения дальнейшей терапии, была произведена чрезкожная пункционная биопсия под ультразвуковым наведением.

Результаты и обсуждение

У всех наблюдаемых пациентов имело место тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение хронического пиелонефрита с грубой урологической обструкцией, снижение тубулярных функций почек тяжелой степени, в 100% протеннурия, повышение уровня мочевины - средний показатель $19,73 \pm 5,41$ ммоль/л, снижение скорости клубочковой фильтрации - средний показатель $76,54 \pm 9,61$ мл/мин.

При ультразвуковом исследовании в В-режиме определяются уменьшение почки в размерах (100%), нарушение правильности ее контуров (100%), отсутствие КМД (100%), диффузные неравномерные изменения паренхимы почки с гетерогенным повышением эхогенности (100%), выраженная (41% детей) и умеренная (59% детей) дилатация чашечно-лоханочной системы. Отсут-

стве возможности расширения собирательного комплекса почки при урологической обструкции у большей части пациентов позволяет сделать вывод о наличии выраженных склеротических изменений стенок лоханки и чашечек, что снижает их эластичную и миогенную активность. Истончение толщины паренхимы (100%) сопровождалось неоднородностью кортикальной эхогенности. Описанная ультразвуковая картина объясняется наличием очагового нефросклероза у больных ХПН и чередованием зон нефросклероза с зонами विकарной гипертрофии, что является характерным для данной патологии [14].

Энергетическое картирование определяет отсутствие интраренального сосудистого рисунка в кортикальном слое практически на всех участках. У больных в стадию развития нефросклероза кровотоки в корковом слое или не определяются, или выявляются лишь единичными сигналами и имеет пульсирующий характер.

При доплерографии отмечается значительное снижение скоростных показателей кровотока на всех уровнях сосудистого дерева, а в большинстве случаев – отсутствие паренхиматозного кровотока. Максимальная систолическая скорость при нормативных показателях: основная почечная артерия - сегментарные артерии - паренхиматозные артерии $91,28 \pm 15,43$ - $69,24 \pm 7,15$ - $32,86 \pm 6,94$ см/с соответственно, у наблюдаемых нами детей зарегистрированы: $42,57 \pm 5,83$ - $20,69 \pm 6,43$ - $17,59 \pm 3,71$ см/с соответственно. Минимальные значения конечной диастолической скорости (до 1-5 см/с) в дуговых артериях паренхимы почки имеют отрицательное прогностическое значение в плане восстановления функционирования патологически измененного нефрона. Количественно наиболее точно отражает особенность кровотока у больных с хронической болезнью почек индекс резистентности (нормативный показатель - $0,64 \pm 0,03$), который достоверно повышен, преимущественно за счет снижения конечной диастолической скорости (среднее значение индекса резистентности у детей с ХОП $0,80 \pm 0,04$).

Важную роль в прогрессировании поражения почек до стадии терминальной почечной недостаточности, как полагают, играет активация внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы, что сопровождается гипертрофией и пролиферацией мезангиальных, интерстициальных и других клеток паренхимы почек, усилением миграции макрофагов/моноцитов и повышенным синтезом коллагена, фибронектина и других компонентов внеклеточного матрикса. Все это ведет к склерозу почечной ткани. По мере прогрессирования склеротических изменений развиваются окклюзия клубочков и атрофия почечных канальцев, а гиперfiltrация, наблюдаемая ранее, сменяется гипофильтрацией. Это сопровождается повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови и появлением клинических симптомов почечной недостаточности [2,5,10,11].

При световой микроскопии у 8 детей с диагностируемой на дооперационном этапе дисплазированной почкой выявлены признаки кортикальной или кортикомедуллярной дисплазии, кистозная дисплазия, ангиодисплазия, гипопластическая дисплазия, а также олигонефрония.

При гипопластической дисплазии отмечалось неравномерное распределение клубочков в коре, клубочки разного диаметра. Часть клубочков имели неправильную форму, экстракапиллярное пространство в них сужено, клубочек представлен компактно лежащими крупными подоцитами, в цитоплазме которых органеллы практически отсутствовали, и узкими капиллярными петлями. Базальная мембрана в большинстве клубочков лишена трехслойности, переменная по толщине и плотности, с участками резкого истончения и разрыхления. Эндотелий представлен крупными клетками с буллезно расширенными отростками.

У 20 пациентов в операционном материале после нефрэктомии при терминальном гидронефрозе диагностировались следующие признаки: истончение коркового и мозгового вещества с нефросклерозом, более выраженном в мозговом слое. В большинстве клубочков наблюдалось расширение экстракапиллярного пространства, гиперклеточность мезангия, сдавление, облитерация капиллярных петель вплоть до развития сегментарного и тотального гломерулосклероза. Наиболее выражен склероз клубочков в зоне воспалительной инфильтрации и интерстициального фиброза, где кроме интракапиллярного наблюдался также перигломерулярный склероз, который усугублял гипоксию клубочков и ускорял гибель нефронов.

Морфологические изменения в стенке проксимального отдела мочеточника при обструкции у 33 детей с гидронефрозом проявлялись воспалением, усугубляя процесс, вызывая сначала отек, гипертрофию стенки, а затем ее склерозирование.

Преобладали явления хронического воспаления стенки мочеточника со склерозом слизистого, подслизистого, а также мышечного слоев на фоне врожденной дисплазии. Отмечалась гипертрофия мышечной оболочки за счет разрастания межмышечной соединительной ткани. Во всех препаратах были выявлены диспластические изменения в строении мышечной оболочки по типу неравномерного истончения, ее фрагментации, гипоплазии, гипертрофии и деформации мышечных волокон. Чаще всего воспаление распространяется за пределы слизистой оболочки. Склеротические изменения в большинстве препаратов распространяются на всю толщину стенки.

Обзорная микроскопия препаратов терминального отдела мочеточников при реконструктивных операциях пузырно-мочеточникового рефлюкса (4 пациента) выявила наличие резко выраженного воспаления с исходом в склероз большей части стенки мочеточника в сочетании с выраженной дисплазией мышечного слоя. Во всех мочеточниках имел место склероз различной степени выраженности – от очагового до тотального, распространяющегося на все слои стенки мочеточника с резким сужением его просвета. Мышечная оболочка состояла из циркулярно ориентированных мышечных волокон, отмечалась ее фрагментация и гипоплазия мышечных пучков, расположенных среди участков разрастания межмышечной соединительной ткани.

Нами обнаружены различия в морфологической картине фрагментов мочеточников при функциональной обструкции в виде пузырно-мочеточникового рефлюкса IV-V степени в зависимости от возраста ребенка. У девочки с проведенной неоперативной мочеточника в возрасте 4 лет в морфологической картине преобладали явления хронического уретрита на фоне гипертрофии мышечной оболочки с явлениями дисплазии мышечных пучков и разрастания рыхлой межмышечной соединительной ткани. У 3 детей более старшего возраста и с продолжительностью заболевания 4 и более лет явления склероза мышечной оболочки были более выражены и доминировали над явлениями гипертрофии. Явления хронического уретрита сохранялись, отмечалась резко выраженная картина склероза всех слоев стенки мочеточника с заменой мышечных волокон соединительной тканью, истончением покровного эпителия. Склеротические изменения преобладали над явлениями гипертрофии циркулярных мышечных пучков по мере возрастания длительности заболевания.

Морфологическая картина терминальных отделов мочеточников при ПМР также характеризовалась наличием выраженных диспластических изменений в предпузырном и интрамуральном отделах в сочетании с явлениями хронического воспаления и склероза стенки мочеточника: явления дисплазии мышечной оболочки различной степени выраженности, фиброз мышечной оболочки с замещением большей части циркулярных мышечных волокон соединительной тканью с наличием фрагментированных, неправильно ориентированных мышечных пучков.

Морфологические изменения при ПМР во фрагментах мочеточников, а не почек, отличаются большей степенью выраженности процессов воспаления и склерозирования, чем процессов дисплазии мышечного слоя. Дисплазия мышечной оболочки мочеточников имеет врожденный характер, но степень выраженности дисплазии различна. В раннем возрасте и при незначительной выраженности врожденной дисплазии, когда преобладают воспалительно-гипертрофические процессы, возможно восстановление адекватного функционирования сегмента. Если степень врожденных диспластических изменений является выраженной или возраст пациента превышает 3-4 года, когда процессы гипертрофии сменяются явлениями склерозирования и атрофией функционально активной ткани, восстановление сократительной способности мочеточников невозможно [3, 14, 15].

Выводы

1. Поражение почек при урологической обструкции характеризовались наличием нефрогидроза, морфологическими признаками хронического воспалительного процесса в интерстиции и клубочках на фоне возрастной незрелости нефронов. В гистологическом материале воспалительная инфильтрация интерстиции носила распространенный характер с развитием рубцевания паренхимы.

2. Анализ морфологических изменений в мочеточнике при урологической обструкции (гидронефроз и пузырно-мочеточниковый рефлюкс) у детей выявил преобладание явлений хронического воспаления стенки со склерозом слизистого, подслизистого, а также мышечного слоев и заменой части мышечных волокон соединительной тканью на фоне врожденной дисплазии.

3. Морфологические изменения в почках при ХОП зависят от степени нарушения уродинамики, возраста больных, выраженности врожденных диспластических изменений, степени активности воспалительного процесса.

4. Основной причиной нарушения уродинамики является недоразвитие и неправильное развитие гладкомышечной ткани мочеточников на фоне избыточного развития в процессе эмбриогенеза соединительной ткани в мышечной оболочке. Учитывая это, можно сделать вывод о необратимости развития урологической обструкции у детей и, вследствие этого, неуклонном прогрессировании снижения функции почек без своевременной хирургической коррекции.■

Ковтун О.П. - д.м.н., профессор, проректор по науке ГБОУ ВПО УГМА, зав. кафедрой детских болезней ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург; *Аверченко М.В.* - к.м.н., ассистент кафедры детских болезней ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА, зав. отделением ультразвуковой, эндоскопической и функциональной диагностики МБУ ДГКБ №9, г. Екатеринбург; *Беликов Е.С.* - к.м.н., доцент, начальник ГБУЗСО СОПАБ, Главный внештатный патологоанатом Министерства Здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург; *Озарков И.П.* - зам. главного врача по хирургии МБУ ДГКБ №9, г. Екатеринбург; *Кобелева Я.М.* - зав. отделением детской патологии ГБУЗСО СОПАБ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - *Аверченко Маргарита Викторовна* - к.м.н., кафедра детских болезней ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА, зав. отделением ультразвуковой, эндоскопической и функциональной диагностики МБУ ДГКБ №9, Екатеринбург, ул. Режевская, 51, E-mail: aver-margo@yandex.ru, тел. 8-906-808-82-84

Литература:

1. Игнатов М.С. Проблемы нефрологии детского возраста на рубеже столетий Российский вестник перинатологии и педиатрии, N1-1998, с.37-43.
2. Roth D., Smith R., Schulman G. Effect of r-HuEPO on renal function in chronic renal failure pre-dialysis patients. Am. J. Kidney Dis. 1994; 24: 777-84.
3. Зоркин С.Н. Множественные обструкции мочевых путей у детей: Руководство для практикующих врачей. - М.:2008.-144с.
4. Пыков М.И., Гуревич А.И., Николаев С.Н. и др. Доплерографическая оценка обструктивных уropатий у детей // Ультразвуковая и функциональная диагностика.-2003.- ч 1.-С. 68-75.
5. Выриков К.А. Функционально-морфологические осо-

- бенности проксимальных извитых канальцев и интерстиция почек при хронической почечной недостаточности и ее экспериментальном моделировании: Автореф.дисс. ... канд.мед.наук.-СПб., 1993.-27 с.
6. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini M.G. et al. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children)/ Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology // *Nephrol. Dial. Transplant.*-1998.-Vol. 13, ч 2.-P.293-297.
 7. Gainza F.J., Minguela I., Lopez-Vidaur I. et al. Evaluation of complications due to percutaneous renal biopsy in allografts and native kidneys with color-coded Doppler sonography // *Clin. Nephrol.*-1995.-Vol. 43, ч 5.-P.303-308.
 8. Erbas B., Royal S.A., Joseph D. Scintigraphic evaluation of obstructing primary megaureter with Tc - 99m MAG3 // *Clin. Nucl. Med.* - 1997 - Vol.22, ч 6. - P.335-358.
 9. Цыгин А.Н., Осипенко Д.А., Дворяковский И.В. и др. Чрезкожная пункционная нефробиопсия под ультразвуковым контролем в детском нефрологическом стационаре // *Нефрология и диализ.*-2000.-ч 4.-С.339.
 10. Dell K.M., Schulman S.L. Rhabdomyolysis and acute renal failure in child with influenza A infection // *Pediatr Nephrol.* - 1997. - Vol 11, ч 3. - P. 363-365.
 11. Hiraoka M., Hori C., Tsuchida S., et al. Ultrasonographic findings of acute tubulointerstitial nephritis // *Amer. J. Nephrol.* - 1996. - Vol. 16, ч 2. - P.154-158.
 12. Kim H.J., Cho O.K. CK scan as an important diagnostic tool in the initial phase of diffuse dilated renal cortical necrosis // *Chin. Nephrol.* - 1996. - Vol. 45, ч 2. - P. 125 - 130.
 13. Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек у детей. - СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006.-376с.
 14. Lantsberg S., Rachinsky I., Lupu L. et al. Unilateral acute renal cortical necrosis: correlative imaging // *Clin. Nucl. Med.* - 2000. - Vol. 25, ч3. - P. 184 - 186.
 15. Ritz E., Matthias S., Stefanski A., Genesis of disturbed vit. D metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; (Suppl.4): 3—10.