

УДК 616.61-002.17-053.2-07-08

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Ю.А. Ахматова

ассистент кафедры 2-педиатрии СамГосМУ.

Самаркандский государственный медицинский университет,
Республика Узбекистан, г. Самарканд

E-mail: olimovshoh62@gmail.com

А. Ахматов

к.м.н., доцент кафедры 2-педиатрии СамГосМУ.

Самаркандский государственный медицинский университет,
Республика Узбекистан, г. Самарканд

E-mail: ablokul.axmatov.57@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Авторами обследовано 120 детей больных ХТИН, в возрасте от 4 до 15 лет. Больные были разделены на 2 группы: 1 группа – 52 (43%) детей с рецидивирующим течением хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН) и 2 группа 68 (57%) больные с латентным ХТИН. Среди них мальчиков было 65 (54%), девочек 55 (46%). Результаты исследования показали, что при развитии рецидивирующего ХТИН и латентного ХТИН важным механизмом повреждения интерстициальной ткани почек, развития клинической симптоматики и течения заболевания является, как нарушение обмена веществ, приводящее к структурным сдвигам на уровне различных элементов нефрона и к изменениям функционального состояния почек, так и нестабильность цитомембран клеток канальцев. Для сравнительного анализа различных методов лечения ХТИН больные дети были разделены на 2 группы в зависимости от метода проводимой терапии. Традиционный метод терапии проводился 42 (35%) детям (1 группа). Вторая группа состояла из 41 (34,1%) больного с ХТИН, которые получали внутрь препарат «Рутин» на фоне традиционной терапии. 3 группа состояла из 37 (34,1%) больных с ХТИН, в возрасте от 4 до 15 лет, которым в комплексе традиционной терапии проведено дополнительное

применение электрофореза с 0,5% эуфиллином. Анализ результатов исследования показал, что предлагаемый авторами метод лечения, является наиболее эффективным способом лечения ХТИН, в силу ускоренного восстановления, как клинико-лабораторных параметров заболевания, так и показателей белкового метаболизма, а также в отношении восстановления функционального состояния почек, что приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре, уменьшению числа рецидивов обострения, профилактике осложнений хронического процесса. Всё это способствует предотвращению развития инвалидизации и сокращению количества детской смертности от ХПН.

Ключевые слова: хронический тубулоинтерстициальный нефрит; белковый метаболизм; общая концентрация альбумина; эндогенная интоксикация; молекулы повреждения почек; нестабильность цитомембран; рутин; эуфиллин.

БОЛАЛАРДА СУРУНКАЛИ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛ НЕФРИТНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ

Ю.А. Ахматова, А. Ахматов.

Самарқанд давлат тиббиёт университети,
Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

Сурункали тубулоинтерстициал нефрит (СТИН) га чалинган 4 ёшдан 15 ёшгача бўлган 120 нафар болалар текширувлардан ўтказилган. Беморлар 2 гуруҳга бўлиб ўрганилган: 1-гуруҳ – қайталанувчи СТИН га чалинган 52 (43%) нафар болалар ва 2-гуруҳ - 68 (57%) нафар яширин СТИН бўлган беморлар. Улардан 65 нафари ўғил (54%), 55 нафари қиз болалар (46%). Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, қайталанувчи СТИН ва яширин СТИН га чалинган беморларда буйраклар интерстициал тўқимаси зарарланишининг муҳим механизми, клиник симптомларнинг ривожланиши ва касалликнинг кечиши ҳам метаболическа касалликлардаги каби таркибий ўзгаришларга олиб келади. Бу ўз навбатида нефронларнинг турли қисмларида структур ўзгаришларга ва буйраклар функционал ҳолатининг бузилишига, шунингдек, буйрак найчалари хужайралари ситомембраналарининг беқарорлигига олиб келади. СТИНни даволашнинг турли усуллари қиёсий таҳлил қилиш мақсадида бемор болалар даволаш усулига қараб 2 гуруҳга бўлинган. Анъанавий даволаш усули 42 (35%) болага (1-гуруҳ) қўлланилди. Иккинчи гуруҳ анъанавий даволаш фониди "Рутин" препаратини оғиз орқали қабул қилган СТИН билан оғриган 41 (34,1%) беморлар ташкил қилган. 3-гуруҳ анъанавий даволаш билан биргаликда қўшимча 0,5% ли еуфиллин билан электрофорез олган 4 ёшдан 15 ёшгача бўлган СТИН га чалинган 37 нафар (34,1%) беморлар ташкил қилган. Тадқиқот натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, муаллифлар

томонидан тавсия етилган даволаш усули касалликнинг клиник ва лаборатор параметрларини ҳам, оксил метаболизмнинг кўрсаткичларини ҳам тез тикланиши туфайли, шунингдек буйракларнинг функционал ҳолатини тиклаш билан боғлиқ ҳолда СТИН ни даволашнинг энг самарали усули ҳисобланади. Беморларнинг касалхонада қолиш муддатининг қисқаришига, ресидивлар сонининг камайишига ва касаллик асоратларининг олдини олиш борасида самарали усул ҳисобланади. Буларнинг барчаси ногиронлик ривожланишининг олдини олишга ва сурункали буйрак йетишмовчилигидан болалар ўлимини камайтиришга ёрдам беради.

Калит сўзлар: сурункали тубулоинтерстициал нефрит; оксиллар метаболизми; албуминнинг умумий концентрацияси; эндоген интоксикация; зарарланган буйрак молекулалари; ситомембраналар барқарорлиги; рутин; еуфиллин билан электрофорез.

MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS IN CHILDREN

Yu.A.Akhmatova, A. Akhmatov.

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

The authors examined 120 children with chronic tubulointerstitial nephritis (CTIN), aged 4 to 15 years. The patients were divided into 2 groups: group 1 – 52 (43%) children with recurrent chronic tubulointerstitial nephritis (CTIN) and group 2 – 68 (57%) patients with latent CTIN. Among them, there were 65 (54%) boys and 55 (46%) girls. The results of the study showed that in the development of with recurrent course of CTIN and latent CTIN, an important mechanism of damage to the interstitial tissue of the kidneys, the development of clinical symptoms and the course of the disease is both a metabolic disorder leading to structural changes at the level of various elements of the nephron and changes in the functional state of the kidneys, and instability of cytomembranes. tubular cells. For a comparative analysis of various methods of treating CTIN, sick children were divided into 2 groups depending on the method of therapy. The traditional method of therapy was carried out in 42 (35%) children (Group 1). The second group consisted of 41 (34.1%) patients with CTIN who received the drug “Rutin” orally against the background of traditional therapy. Group 3 consisted of 37 (34.1%) patients with CTIN, aged from 4 to 15 years, who received additional use of electrophoresis with 0.5% aminophylline as part of traditional therapy.

Analysis of the results of the study showed that the method of treatment proposed by the authors is the most effective method of treating CTIN, due to the accelerated recovery of both clinical and laboratory parameters of the disease and indicators of protein metabolism, as well as in relation to the restoration of the functional state of the kidneys, which leads to a reduction in the time stay in the hospital, reduce the number of relapses of exacerbation, prevent complications of the chronic process. All

this helps to prevent the development of disability and reduce the number of child deaths from CRF.

Keywords: chronic tubulointerstitial nephritis; protein metabolism; total albumin concentration; endogenous intoxication; kidney damage molecules; cytomembrane instability; routine; aminophylline

АКТУАЛЬНОСТЬ

ХТИН склонна к хронизации, рецидивированию и прогрессированию с формированием нефросклероза и развитием хронической почечной недостаточности, приводящих к инвалидизации организма и требующих экстраординарных вмешательств. По данным ряда авторов, в настоящее время установлено, что важным компонентом патогенеза хронического тубулоинтерстициального нефрита является абактериальная неструктурная, неспецифическая патология в ренальной интерстициальной ткани [2; 10].

В развитии хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей имеют значение поражение не только канальцевого аппарата, но и всех сосудов ренальной интерстициальной ткани. Этот феномен вызывает антиструктурный процесс мозгового слоя переходящий в интерстициальный фиброз с вовлечением в воспалительный процесс всего нефрона [1]. Однако наблюдения ведущих нефрологов свидетельствует, что рецидивирующее течение определяется у 30% пациентов, причем у 50% из них первый рецидив возникает в течение ближайших трех месяцев после первого эпизода [5; 8]. Вероятно, единая схема лечения, несмотря на все достоинства, не всегда определяет положительный результат лечения [6]. Эти данные свидетельствуют о необходимости применения новых методов лечения при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите с учётом клинических особенностей этого заболевания [7].

Цель. Разработать способ комплексной терапии ХТИН у детей с учётом патогенетической роли параметров эндогенной интоксикации и нарушений канальцевых функций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании представлены результаты обследования и лечения 120 детей с ХТИН, в фазе активного воспалительного процесса, находившихся в детском отделении нефрологии детского областного многопрофильного научного центра г. Самарканда, в период с 2019-2021 года.

Все больные ХТИН были разделены на 2 группы: 1 группа – 52 (43%) детей с рецидивирующей формой ХТИН и 2 группа 68 (57%) больных с латентным

ХТИН. Среди них мальчиков было 65 (54%), девочек 55 (46%). Больные проходили общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследования.

Постановка клинического диагноза ХТИН проводилась по критериям диагностики, предложенных в классификации Н.А. Коровиной (1981), где особое внимание уделялось характеристике родословного анамнеза: определение ИМС, ТИН, МКБ, нарушений метаболизма в раннем возрасте, которые представляли собой симптомы экссудативно-катарального диатеза, дизурические расстройства на фоне кристаллурии.

“Мочевой синдром” характеризовался: абактериальной лейкоцитурией, высокой осмотической плотностью мочи, микропротеинурией, микрогематурией, кристаллурией.

Группой контроля служили 30 практически здоровых детей не страдающих хроническими заболеваниями, не болевших в течение последних 6 месяцев, с благоприятным нефрологическим семейным анамнезом в возрасте от 4 до 15 лет. Ренальные показатели оценивались в период обострения болезни, в период формирования клинико-лабораторной ремиссии. Состояние ренальных функций оценивались на основании двух групп функциональных методик:

I группа - методы, указывающие на количественное состояние ренальных функций различных частей нефрона.

а) Состояние фильтрационной функции почек (клиренс эндогенного креатинина) оценивали по формуле Ван-Слайк:

С помощью иммунотубидиметрии на аппарате CobasIntegra 400 plus (Roche, Швейцария) определяли цистатин С:

- это протеин, который образуется в ядре клеток с постоянной скоростью;
- обладает свойством свободной фильтрации в клубочках;
- обратно коррелирует с СКФ и высоко чувствителен к ее изменениям по сравнению с ее изменениями по креатинину [9].
- метаболизируется в проксимальных канальцах в процессе реабсорбции
- образуется вне зависимости от пола, массы тела или опухолей наличия воспалительных процессов;

Для определения концентрационной способности почек использовали пробу Зимницкого. Кроме того, определяли величину аммониацидогенеза (в суточной моче определяли титруемые кислоты и аммиак).

У всех обследуемых больных определяли показатели обмена белка (белковые фракции, общий белок сыворотки, общая и эффективная концентрация альбумина, индекс токсичности в сыворотке крови, связывающая способность альбумина). Определяли также уровень мочевины и креатинина сыворотки.

Полученные результаты и их обсуждение: Клиническую группу (1-группа: 52 больных) с рХТИН выделили на основе наличия типичных признаков заболевания, таких как дизурия (32,7%), нейрогенный мочевого пузыря (10%), пастозность мягких тканей век в утренние часы (46,5%), боль в пояснице (30,8%) на фоне физической нагрузки (26,9%).

Тогда как, клиническую группу (2-группа: 68 больных) с лХТИН выделили на основе более постоянного симптома «сольтеряющей почки», которая ведёт к развитию мышечной гипотонии – 41,2% (28) и артериальной гипотензии – 27,9% (19), дизурия – полиурия у 54,4%(37) больных, наличия абактериального поражения почечной ткани на фоне гипероксалурии – 100 % (68), обилия эпителия у 92,6 % (63), клеток лимфо-моноцитарного характера – 88,2% (60), коричневых цилиндров - 100% (68). Посев мочи стерилен.

Диагностические критерии латентного течения ХТИН: выявлялись на фоне респираторных заболеваний, они не получали должного внимания в силу своей кратковременности, не учитывался наследственный анамнез.

В наших исследованиях высокий процент заболеваемости непрерывно – рецидивирующей формой ХТИН встречался у детей в возрасте 10-14 лет, что составило 43,2 % от общего числа больных с непрерывно-рецидивирующей формой ХТИН.

Волнообразное течение заболевания мы связываем с наличием вторичного иммунодефицитного состояния, косвенными признаками которого являются: частое рецидивирование (более 2-х раз в год) и затяжное течение (сохранение клинико-лабораторных признаков более 6 месяцев). В клиническом статусе больных волнообразным течением ХТИН, определяли частоту обострения заболевания за истекший период и выявили, что у 20 (38,7%) детей частота обострения составляла 1 раз в год, у 19 (36,5%) детей 2 раза в год и у 12 (23,1%) детей более двух раз в год.

У всех пациентов с ХТИН скорость клубочковой фильтрации рассчитанная по цистатину имела различия как до лечения, так и после, но отличие не было статистически значимым ($p > 0,1$). До лечения скорость клубочковой фильтрации по цистатину была выше у больных с латентным ХТИН, чем у детей при волнообразным ХТИН ($68,3 \pm 4,7$ и $80,3 \pm 5,8$ мл/мин/1,73м²). Показатели гломерулярной функции пациентов ХТИН указывали на отсутствие ее нарушения. У детей с ХТИН бактериурия не отмечалась. Мы обнаружили микрогематурию 5-6 эритроцитов в поле зрения у 90% больных, тогда как у 10% обследованных детей выявляли макрогематурию, которая составила у пациентов 1 группы 19-20 клеток в п. з. Тубулярный отдел нефрона отличался относительным снижением реабсорбционной функции проксимальных ка-

нальцев, содержание белка в разовом количестве мочи составило до 1,05 г/л и превышало значения у здоровых детей (0,02 г/л) у 76,9% (40) пациентов, а у детей 2-й группы у 82,5% (52) детей.

У пациентов с волнообразным ХТИН в острой стадии более выражены сдвиги функционального состояния почек по показателям суточной протеинурии, по-видимому, в основе данного явления лежит асептический воспалительный процесс, стимулирующим фактором которого является кристаллурия. Тогда как уровень ацидо- и аммиогенеза был наиболее нарушен при латентном течении ХТИН, что мы связываем с более выраженной тенденцией к метаболическому ацидозу из-за несвоевременной диагностики и лечения латентного течения хронического тубулоинтерстициального нефрита.

Следовательно, у больных как с волнообразным ХТИН, так и с латентным ХТИН может наблюдаться обострение воспалительного процесса без видимых лабораторных его проявлений, что может быть одной из причин несвоевременной диагностики и скрытого течения заболевания.

У всех обследуемых больных определили параметры белкового метаболизма (общий белок сыворотки, ОКА, ЭКА, белковые фракции, ССА, концентрацию изменённого альбумина и индекс токсичности, МПП в моче и в крови, фракции глобулинов, концентрацию цистатина С, показатели функционального состояния альбумина, уровень мочевины, креатинина).

У всех больных отмечено состояние средней степени тяжести, в связи с этим значимых различий в концентрации молекул повреждения почек в плазме крови не обнаружено. Полученные данные показали, что концентрация молекул повреждения почек в моче у больных с волнообразным ХТИН в фазе обострения была выше показателей контрольной группы в 16,3 раза, тогда как у детей с латентным ХТИН в 8 раз. Отмечены более выраженные нарушения клеточных структур больных с волнообразным ХТИН по сравнению с больными латентным ХТИН.

Повышение уровня молекул повреждения почек в моче при ХТИН по-видимому связано с тем, что при воспалительно-деструктивных процессах тубулоинтерстициальной системы нарушается реабсорбция молекул повреждения почек в проксимальных канальцах, так как они реабсорбируются там на 99,9%, в результате чего и наблюдается их экскреция с мочой. Накоплению молекул повреждения почек в моче способствует нарушение экскреторной функции почек, приводящее к тубулярной атрофии и органическим структурным расстройствам.

Значимое снижение концентрации общего белка сыворотки при данной патологии было нехарактерно ($67,6 \pm 0,25$ г/л) и общая концентрация альбумина ($49,23 \pm 0,28$ г/л) (табл.1).

Таблица 1.

Параметры функционального состояния альбумина до лечения в зависимости от вариантов течения хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей

| Показатели | Общий белок (г/л) | Общая концентрация альбумина (г/л) | Эффективная концентрация альбумина (г/л) | Связывающая способность альбумина (%) | Коэффициент изменённого альбумина (г/л) | Индекс токсичности (усл.ед.) |
|--------------------|--------------------|------------------------------------|--|---------------------------------------|---|------------------------------|
| Больные | | | | | | |
| Волнообразным ХТИН | 67,6±0,25 p>0,1 | 49,23±0,28 p>0,1 | 30,04±0,26 p=0,001 | 64,8±0,65 p=0,001 | 17,1±0,37 p=0,001 | 0,54±0,01 p=0,001 |
| Латентным ХТИН | 64,7±0,37 p>0,1 | 47,9±0,24 p>0,1 | 31,6±0,3 p=0,001 | 69,7±0,72 p=0,001 | 14,3±0,38 p=0,001 | 0,43±0,01 p=0,001 |

Примечание: p–достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом.

Активная фаза ХТИН характеризовалась снижением эффективной концентрации альбумина (30,04±0,26 г/л). Уменьшение эффективной концентрации альбумина сочеталось снижением связывающей способности альбумина до 64,8±0,65%. Уровень эффективной концентрации альбумина при латентном ХТИН изменяется в меньшей степени, по сравнению с рецидивирующим.

Мы установили прямую корреляционную связь между количеством экскреции молекул повреждения почек и активностью хронического процесса. Такая связь характеризовалась тем, что у больных с ХТИН повышенная экскреция молекул повреждения почек сопровождалась выявлением в 82% случаев лейкоцитов в моче: у 87% больных протеинурией и у 93% гематурией.

Достоверная корреляционная зависимость средней степени также определялась между уровнем суточной протеинурии и молекул повреждения почек в моче, т.е. чем выше протеинурия, тем активнее патологический процесс и выше уровень молекул повреждения почек в моче (r=0,50), (r=0,51). Прямая корреляционная зависимость высокой степени отмечена между лейкоцитурией и уровнем молекул повреждения почек в моче (r=0,70), (r=0,72).

Таким образом, чем активнее воспалительный процесс в почечной ткани, тем выше уровень молекул повреждения почек в моче. Обратная корреляционная зависимость средней степени отмечена между показателем скорости клубочковой фильтрации и молекул повреждения почек в моче (r=-0,50), (r=-0,51).

Это определяет необходимость разработки методов эффективного лечения ХТИН у детей, с целью восстановления метаболических нарушений и

парциальных функций почек, эндогенной интоксикации и асептического воспалительного очага в почечной ткани, а также устранения частых обострений заболевания.

Для сравнительного анализа различных методов лечения ХТИН больные дети были разделены на 2 группы в зависимости от метода проводимой терапии. Традиционный метод терапии проводился 42 (35%) детям (1 группа). Основной контингент детей 30 (71,4%) поступали в клинику на 3-10 сутки от начала заболевания, а в 12 (28,5%) случаях в более поздние сроки. Дети были разделены на 2 группы в зависимости от метода проводимой терапии. Традиционный метод терапии проводился 42 (35%) детям (1 группа). Основной контингент детей 30 (71,4%) поступали в клинику на 3-10 сутки от начала заболевания, а в 12 (28,5%) случаях в более поздние сроки. Вторая группа состояла из 41 (34,1%) больного с ХТИН, в возрасте от 4 до 15 лет (22 (53,7%) девочек, 19 (46,3%) мальчиков), которые получали препарат «Рутин» на фоне традиционной терапии. У больных с ХТИН 2 группы достоверно раньше, чем в 1 группе, исчезали, как экстрауренальные, так и ренальные симптомы заболевания.

В комплекс лечебных мероприятий включён препарат «Рутин» (2 группа). Выбор данного препарата сделан учитывая его многочисленные положительные фармакологические эффекты: он улучшает метаболические, иммунологические, регенераторные процессы, оказывает антиоксидантное действие и улучшает проницаемость стенок сосудов и капилляров. В результате применения препарата «Рутин» у больных с ХТИН на $11,2 \pm 0,21$ ($p=0,001$) сутки мы наблюдали переход активной фазы заболевания в стадию ремиссии, а в сравниваемой группе клиническое выздоровление наступило лишь на $12,3 \pm 0,6$ сутки от начала лечения, что на $1,1 \pm 0,39$ суток позже, чем во 2 группе. Таким образом, в группе больных после лечения дополненного препаратом «Рутин» за период среднего курса лечения 10-11 дней, клинические признаки воспалительного процесса в мочевыводящих путях уменьшались и полностью исчезали.

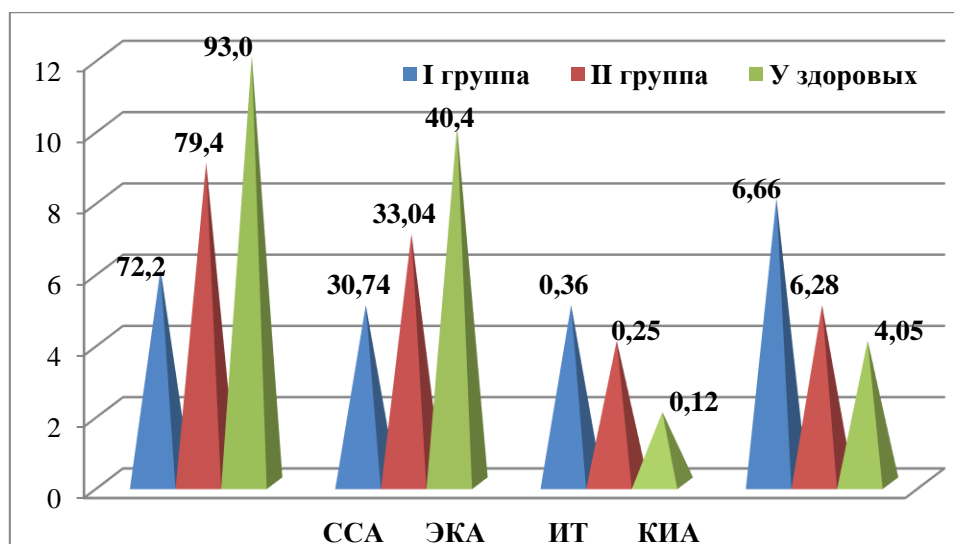


Рис. 1. Динамика показателей белкового метаболизма (связывающей способности альбумина (ССА), эффективной концентрации альбумина (ЭКА), индекса токсичности (ИТ), коэффициента использованного альбумина (КИА) в плазме крови) в зависимости от применения методов терапии у детей с ХТИН.

Повышение уровня эффективной концентрации альбумина у детей 2 группы, вероятно, связано с антиоксидантными и нефропротекторными свойствами лекарства. Мы отметили более выраженную положительную динамику показателя эффективной концентрации альбумина после применения препарата “Рутин” у больных 2 группы, который составил $33,04 \pm 0,5$ г/л ($p_1=0,001$) по сравнению с 1 группой, где уровень эффективной концентрации альбумина составил $30,74 \pm 0,58$ г/л при выписке из стационара ($p_1 > 0,1$) (рис.1.).

Мы определили, что уровень связывающей способности альбумина и индекса токсичности у детей 2 группы на фоне терапии имели более положительную динамику и составили при этом $79,4 \pm 1,2\%$ и $0,25 \pm 0,005$ усл. ед. ($p_1=0,05$ и $p_1=0,05$), тогда как у детей 1 группы эти показатели составили $72,2 \pm 0,6\%$ и $0,36 \pm 0,01$ усл. ед. ($p_1=0,05$ и $p_1 > 0,1$). У здоровых детей эти параметры составили $93 \pm 0,9\%$ и $0,12 \pm 0,01$ усл. ед., соответственно (рис. 1). Анализируя результаты исследования, выявлено, что данные показатели такие как ЭКА, ССА, ИТ, КИА в плазме крови, а МПП в моче после применения препарата “Рутин” имели высокую положительную динамику, но всё таки, не доходили до уровня у здоровых детей.

По-видимому, “Рутин” в недостаточно эффективной степени влияет на процессы эндотоксикоза, имеющего место при асептических воспалительных заболеваниях почечной ткани, что требует разработки новых способов его коррекции.

Отмечалась положительная динамика и при изучении функционального состояния почек у больных 2 группы. После проведенного лечения достоверное повышение скорости клубочковой фильтрации отмечено лишь у детей 2 группы $78,0 \pm 0,9$ мл/мин/ $1,73$ м² ($p=0,01$), тогда как у больных 1 группы этот показатель составил $73,8 \pm 1,56$ мл/мин/ $1,73$ м² ($p_1 > 0,1$). Показатель скорости клубочковой фильтрации имел достоверные значения лишь у детей 2 группы, где он повысился на 6%, а у детей 1 группы лишь на 1%.

После проведенного лечения скорость клубочковой фильтрации (по цистатину) повысилась: у больных 2-группы – с $67,4 \pm 10,3$ до $83,2 \pm 9,6$ мл/мин/ $1,73$ м² ($p=0,001$); у детей 1 группы – с $67,4 \pm 10,3$ до $74,9 \pm 9,7$ мл/мин/ $1,73$ м²) ($p=0,02$).

При оценки функционального состояния почек по динамике уровня креатинина и цистатина, бесспорно, более достоверны показатели уровня

цистатина. Увеличение скорость клубочковой фильтрации по цистатину отмечается раньше, чем определяемое по креатинину ($p=0,02$). На фоне проводимого лечения увеличение суточного диуреза отмечалось в обеих группах. Нужно отметить, что при исследовании содержания аммиака и титруемой кислотности мочи в сравниваемых группах, после лечения, отмечено достоверное увеличение во 2 группе по сравнению с 1 группой ($p_2=0,01$; $p_2=0,05$). При этом, уровень экскреции аммиака и титруемой кислотности в моче у больных 1 группы повысился на 20% и 40%, тогда как в сравниваемой группе эти показатели повысились на 27% и 44% ($p_1=0,001$; $p_2=0,01$; $p_2=0,05$) (табл.2).

Таблица 2.

Динамика ренальных функций почек с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом после терапии ($M \pm m$)

| Параметры | У здоровых (n=25) | До терапии (n=120) | После терапии | |
|--|----------------------|------------------------|--------------------------|--|
| | | | I группа (n=42) | II группа (n=41) |
| Креатинин (мкмоль/л) | 85,4±1,41 | 65,5±0,63 $p=0,001$ | 67,5±1,75 $P_1>0,1$ | 70,7±1,26 $p_1=0,05$ |
| Скорость клубочковой фильтрации (по креатинину) мл/мин/1,73 м ² | 98,6±7,8 | 72,0±0,25 $p=0,001$ | 73,8±1,56 $p_1>0,1$ | 78,0±0,9 $p_1=0,01$ |
| Цистатин (мг/л) | 0,62±0,1 | 1±0,2 $p=0,05$ | 0,93±0,1 $p_1>0,1$ | 0,8±0,2 $p_1=0,05$ |
| Скорость клубочковой фильтрации (по цистатину) мл/мин/1,73м ² | 93,5±6,5 | 67,4±10,3 $p=0,001$ | 74,9±9,7 $p_1=0,02$ | 83,2±9,6 $p_1=0,001$ |
| Суточный диурез, л/сут. | 1,7±0,036 | 1,06±0,015 $p=0,05$ | 1,10±0,03 $p_1>0,1$ | 1,15±0,037 $p_1=0,05$ |
| Минутный диурез, мл/мин | 1,2±0,037 | 0,61±0,010 $p=0,05$ | 0,80±0,027 $p_1=0,05$ | 0,84±0,024 $p_1=0,05$ |
| Оксалурия, мг/сут. | 25±2,4 | 46,8±1,14 $p=0,001$ | 32,0±0,6 $p_1=0,001$ | 30,6±0,46 $p_1=0,001$ |
| Аммиак, ммоль/сут. | 46,8±1,2 | 30,3±0,55 $p=0,001$ | 37,7±5,5 $p_1=0,001$ | 41,4±0,72 $p_1=0,001$, $p_2=0,01$ |
| Титруемая кислотность мочи ммоль/сут. | 51,0±2,8 | 23,8±0,48 $p=0,001$ | 39,1±5,7 $p_1=0,001$ | 42,4±0,73 $p_1=0,001$, $p_2=0,05$ |

Примечание: p –достоверность различия между параметрами у здоровых и у детей с ХТИН. p_1 - достоверность различия между показателями до и после терапии. p_2 -достоверность различия между показателями группы детей получавших традиционную терапию и группой больных получавших препарат «Рутин» на фоне традиционной терапии.

Учитывая результаты применения препарата «Рутин» при лечении детей с ХТИН, полученных нами, в предыдущих исследованиях (1 и 2 групп), а также с целью оптимизации положительных эффектов и устранения недостатков лечения, мы провели наблюдение за 3 группой больных, которым в комплексе традиционной терапии проведено дополнительное применение электрофореза с 0,5% эуфиллином. Электрофорез проводили эуфиллином 0,5% раствором в тёплой воде на поясничную область, при санации мочи (на 3-4 день лечения), противопоказание: высокая активность патологического процесса и нарушение уродинамики.

Изучение эффективности модифицированного метода терапии проведено у 37 больных детей. Среди них 19 (51,4%) девочек, 16 (48,6%) мальчиков в возрасте от 4 до 15 лет. В результате применения комплексной терапии у больных с ХТИН на $9,1 \pm 0,3$ ($p=0,001$) сутки мы наблюдали клиническое выздоровление по всем экстраренальным и ренальным признакам заболевания, а во 2 группе, койко-дни составили $11,2 \pm 0,21$ сутки, что достоверно короче на 2,1 дней и на 5 дней по сравнению с группой детей получавших традиционную терапию. Так, комплексное лечение оказалось значительно эффективным по всем проанализированным клиническим симптомам заболевания по сравнению с остальными группами больных.

В результате изучения эффективности комплексного лечения по показателям белкового метаболизма: молекул повреждения почек в моче, эффективной концентрации альбумина, связывающей способности альбумина, индекса токсичности, коэффициента использованного альбумина в плазме крови у больных 3 группы, мы определили достоверное снижение молекул повреждения почек в моче до $0,207 \pm 0,012$ ед.опт.пл. ($p_1=0,001$), независимо от исходного уровня эндогенной интоксикации и формы заболевания. Тогда как, у больных 2 группы уровень молекул повреждения почек в моче на фоне терапии составил $0,605 \pm 0,023$ ед.опт.пл. ($p_1=0,05$). Восстановление изучаемого параметра у детей 3 группы наступило на 8-9 сутки, а у большинства больных 2 группы даже на 11-12 день лечения оставался без изменения.

Кроме того, данный модифицированный метод лечения способствовал достоверному повышению уровня эффективной концентрации альбумина, связывающей способности альбумина и снижению индекса токсичности, коэффициента использованного альбумина в плазме крови у детей 3 группы. Мы определили, что комплексное лечение положительно влияет на уровень эффективной концентрации альбумина, который у детей 3 группы составил $37,5 \pm 0,3$ г/л ($p_1=0,001$, $p_2=0,05$), тогда как у больных 2 группы, этот показатель, составлял $33,04 \pm 0,5$ г/л ($p_1=0,05$)(рис.3).

Динамика показателя коэффициента использованного альбумина у пациентов, получавших комплексное модифицированное лечение, была положительной по отношению к таковой у детей 2 группы. Применение комплексной терапии способствовало достоверному повышению уровня связывающей способности альбумина у детей 3 группы, который составил, при этом, $87,9 \pm 0,3\%$ ($p_1=0,001$; $p_2=0,001$), тогда как у детей 2 группы этот показатель составлял $79,4 \pm 1,2\%$ ($p_1=0,001$), соответственно (рис. 2.).

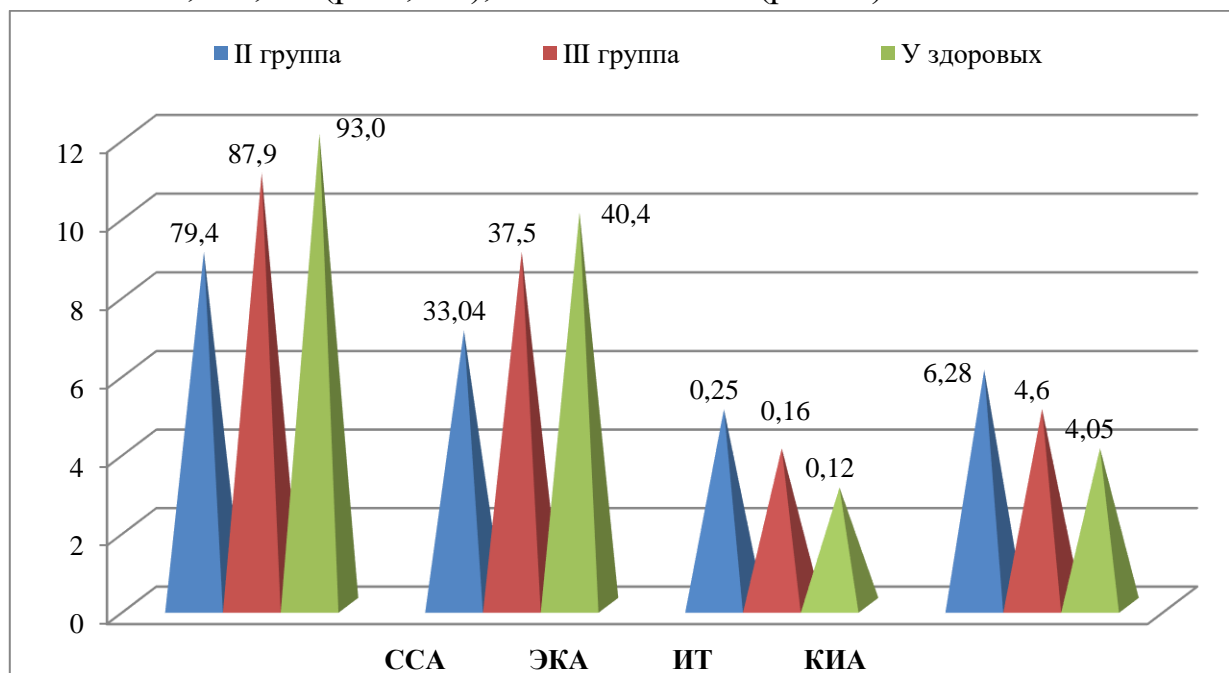


Рис 2. Динамика показателей белкового метаболизма (связывающей способности альбумина (ССА), эффективной концентрации альбумина (ЭКА), индекса токсичности (ИТ), коэффициента использованного альбумина (КИА) в плазме крови) при ХТИН у детей в зависимости от метода лечения.

Мы наблюдали аналогичную картину и в отношении индекса токсичности, его снижение в 3 группе составило 44% и было достоверным $0,16 \pm 0,004$ усл.ед. ($p_1=0,001$; $p_2=0,05$) по сравнению с 2 группой, где данный показатель составил $0,25 \pm 0,005$ усл.ед. ($p_1=0,05$) (рис. 2). Так, комплексное лечение сочеталось статистически значимым уменьшением молекул повреждения почек в моче, а также возрастанием эффективной концентрации альбумина, связывающей способности альбумина и снижением индекса токсичности, коэффициента использованного альбумина в плазме крови. Указанное воздействие связано с положительным влиянием комплексного лечения на стабильность почечных цитомембран, что свидетельствует о выраженном «антитоксическом» эффекте комплексного лечения, что позволяет использовать его в целях коррекции нарушенных показателей белкового метаболизма при ХТИН у детей.

После проведенного лечения скорость клубочковой фильтрации увеличилась в обеих группах (соответственно, $78,0 \pm 0,9$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и $84,75 \pm 1,72$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$). Степень увеличения скорости клубочковой фильтрации составила: во 2 группе - на 7,5% и в 3 группе на 15%. Скорость клубочковой фильтрации (по цистатину) повысилась: у детей 3-группы – с $67,4 \pm 10,3$ до $93,8 \pm 1,61$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ($p=0,0003$); у больных 2 группы – с $67,4 \pm 10,3$ до $83,2 \pm 9,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) ($p=0,02$) (табл. 3). Выявлена наиболее положительная динамика у детей 3 группы ($p=0,001$), тогда как данный показатель в 1 группе – на 7,5% и во 2 группе на 17%. Мы связываем это с нефропротекторным, противовоспалительным, спазмолитическим, репаративным свойствами электрофореза с 0,5% эуфиллином которые приводят к улучшению микроциркуляции в почечной ткани.

Таблица 3.

Динамика ренальных функций почек с ХТИН ($M \pm m$)

| Параметры | У здоровых (n=25) | До терапии (n=120) | После терапии | |
|---|----------------------|------------------------------|--------------------------------|---|
| | | | II группа (n=41) | III группа (n=37) |
| Креатинин (мкмоль/л) | $85,4 \pm 1,41$ | $65,5 \pm 0,63$ $p=0,001$ | $70,7 \pm 1,26$ $p_1=0,001$ | $83,5 \pm 1,48$ $p_1=0,001$; $p_2=0,001$ |
| СКФ (по креатинину) мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ | $98,6 \pm 7,8$ | $72,0 \pm 0,25$ $p=0,001$ | $78,0 \pm 0,9$ $p_1=0,001$ | $84,75 \pm 1,72$ $p_1=0,001$; $p_2=0,05$ |
| Цистатин (мг/л) | $0,62 \pm 0,1$ | $1 \pm 0,2$ $p=0,01$ | $0,8 \pm 0,2$ $p_1=0,001$ | $0,72 \pm 0,2$ $p_1=0,001$; $p_2=0,05$ |
| СКФ (по цистатину) мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ | $93,5 \pm 6,5$ | $67,4 \pm 10,3$ $p=0,001$ | $83,2 \pm 9,6$ $p_1=0,001$ | $93,8 \pm 1,61$ $p_1=0,001$; $p_2=0,001$ |
| Суточный диурез, л/сут. | $1,7 \pm 0,036$ | $0,86 \pm 0,015$ $p=0,05$ | $1,15 \pm 0,037$ $p_1=0,05$ | $1,42 \pm 0,046$ $p_1=0,05$; $p_2=0,05$ |
| Минутный диурез, мл/мин | $1,2 \pm 0,037$ | $0,61 \pm 0,010$ $p=0,05$ | $0,84 \pm 0,024$ $p_1=0,05$ | $0,97 \pm 0,032$ $p_1=0,01$; $p_2=0,05$ |
| Титр.кисл. мочи ммоль/сут. | $51,0 \pm 2,8$ | $23,8 \pm 0,48$ $p=0,001$ | $42,4 \pm 0,73$ $p_1=0,001$ | $48,0 \pm 0,34$ $p_1=0,001$; $p_2=0,001$ |
| Аммиак, ммоль/сут. | $46,8 \pm 1,2$ | $30,3 \pm 0,55$ $p=0,001$ | $41,4 \pm 0,72$ $p_1=0,001$ | $44,0 \pm 0,39$ $p_1=0,001$; $p_2=0,01$ |

Примечание: p – достоверность различия между параметрами у здоровых и у детей с ХТИН. p_1 – достоверность различия между параметрами до и после

терапии. p_2 – достоверность различия между группой детей получавших препарат “Рутин” и группой детей получавших комплексную терапию.

Результаты исследования суточного диуреза, позволили определить, что данный показатель у больных 2 группы составил $1,15 \pm 0,037$ л/сут ($p_1=0,05$), а в 3 группе $1,42 \pm 0,046$ л/сут ($p_1=0,05$; $p_2=0,05$), соответственно, что несомненно, свидетельствует о “парциальном” преимуществе модифицированного способа лечения. Отмечено достоверное увеличение экскреции аммиака и АТ мочи в 3 группе на 32 и 51% ($44,0 \pm 0,39$ ммоль/сут ($p_1=0,001$; $p_2=0,01$) и $48,0 \pm 0,34$ ммоль/сут ($p_1=0,001$, $p_2=0,001$)) по сравнению с 2 группой (табл. 3). Кроме того, предлагаемый нами модифицированный метод лечения способствует более устойчивой коррекции, не только асептического воспалительного процесса, но и метаболических и парциальных нарушений.

Анализ результатов исследования показал, что предлагаемый нами метод лечения, является наиболее эффективным способом лечения ХТИН, в силу ускоренного восстановления, как клинико-лабораторных параметров заболевания, так и показателей белкового метаболизма, а также в отношении восстановления функционального состояния почек, что приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре, уменьшению числа рецидивов обострения, профилактике осложнений хронического процесса. Всё это способствует предотвращению развития инвалидизации и сокращению количества детской смертности от хронической почечной недостаточности.

ВЫВОДЫ

1. У больных ХТИН отмечаются изменения показателей белкового метаболизма (уменьшение общей концентрации альбумина, эффективной концентрации альбумина, связывающей способности альбумина и стабильное повышение содержания индекса токсичности, коэффициента использованного альбумина в плазме крови, а также повышение молекул повреждения почек в моче) в более ранние сроки, раньше характерных лабораторных изменений в крови и в моче, что определяет важность данного диагностикума для выявления асептического воспаления в почечной ткани. Таким образом, чем выше уровень молекул повреждения почек в моче, тем активнее асептический воспалительный процесс в почечной ткани, что указывает на преобладающий тубулярный тип нарушений ренальных функций.

2. Установлена корреляционная взаимосвязь между показателями эндогенной интоксикации и функциональным состоянием почек (прямая корреляционная связь высокой степени между уровнем экскреции молекул повреждения почек с мочой и протеинурией, лейкоцитурией) при ХТИН у детей. Обратная корреляционная зависимость высокой степени отмечена между

показателем скорости клубочковой фильтрации и молекул повреждения почек в моче.

3. Апробированный, обоснованный и разработанный метод комплексного лечения (прием рутин в/в + электрофорез с 0,5% эуфиллином) способствовал полной ремиссии у 78% (28/37) больных с ХТИН (в сравнительной группе - 39% (16/42)).

4. Применение рутин в/в в сочетании с электрофорезом 0,5% эуфиллином у больных с ХТИН способствует более ранней ликвидации клинических симптомов заболевания, приводит к восстановлению, не только показателей белкового метаболизма, но и оказывает положительное влияние на функции почек, в силу выраженного мембраностабилизирующего, нефропротекторного и детоксикационного эффекта, сокращает сроки пребывания больных в стационаре и удлиняет период ремиссии. Всё это способствует предотвращению развития инвалидизации и сокращению количества детской смертности от ХПН.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ: (REFERENCES)

1. Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С., Ракипов И.Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек // Практическая медицина. - 2014. - № 3 (79). - С. 22-27.
2. Даминова М.А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9 (2). — С. 36—41.
3. Зорин И. В. Оценка эффективности медикаментозной реабилитации подростков с тубулоинтерстициальным поражением почек, перенесших рецидив ренальной инфекции // Лечащий Врач. – 2016. – №. 6. – С. 8–11.
4. Ильина А.С., Боровкова Н.Ю., Спасский А.А. Цистатин С в диагностике острого почечного повреждения у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Материалы IV Съезда терапевтов Приволжского федерального округа. – Нижний Новгород, 2017. – С.
5. Кушнарченко Н.Н., Медведева Т.А., Говорин А.В., Мишко М.Ю. Цистатин С в диагностике преклинического поражения почек у больных подагрой // Нефрология, 2018. - №1. – С.75-82.
6. Попова Е.В. Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62. №4. С. 25–31.

7. Попова Е.В. Клинико-лабораторные маркеры тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Автореферат дисс...канд.мед.наук, Екатеринбург – 2018, - 21с.
8. AkhmatovaYu.A. , Akhmedjanova N. I., Akhmatov A., Yuldashev B.A., Rakhmanov Yu.A.The State of Protein Metabolism in Chronic Tubulointerstitial Nephritis in Children. American Journal of Medicine and Medical Sciences 2022, 12 (6): 677-681.DOI: 10. 5923/ j.ajmms. 20221206.14.
- 9.Li H, Zhi Y, Lu Y, Geng S, Qi G. Correlation between cystatin C and properties and features of coronary plague //Zhonghua Yi XueZaZhi. 2015 Jan 6; 95(1): 48-51.
10. Luyckx V.A., Tonelli M., Stanifer J.W. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. Bull World Health Organ. 2018; 96(6): 414- 22D.